Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Die Erstmanifestation des Typ I Diabetes mellitus - Retrospektive Studie bei 64 Kindern -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA HEINZMANN
aus Setubal (Portugal)

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0016

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Die Erstmanifestation des Typ I Diabetes mellitus - Retrospektive Studie bei 64 Kindern -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
BARBARA HEINZMANN
aus Setubal (Portugal)

1985

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Ranke
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. D. Luft

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Prävalenz und Inzidenz	2
1.2.	Zur Ätiologie	3
1.2.1.	Genetische Prädisposition	3
1.2.2.	Autoimmunität	4
1.2.3.	Virusinfektionen	5
1.2.4.	Pathologie	7
1.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung	9
2.	Methodik	10
2.1.	Kasuistik	10
2.2.	Statistik	11
3.	Eigene Erhebungen und Diskussion	13
3.1.	Familiäre Belastung	13
3.2.	Inzidenzunterschiede zwischen den Jahren	16
3.3.	Jahreszeitliche Häufung	17
3.4.	Infektionen bei Erstmanifestation	19
3.5.	Alters- und Geschlechtsverteilung	21
3.6.	Andere bestehende chronische Erkrankungen	24
3.7.	Gewicht und Größe bei Erstmanifestation, Geburtsgewicht	25
3.8.	Die Dauer der spezifischen Anamnese	30
3.9.	Die Befunde bei Klinikaufnahme	33
3.10.	Zusammenhänge zwischen den Aufnahmebefunden	41
3.11.	Beziehungen zwischen der Dauer der spezifischen Anamnese und den Aufnahmebefunden	47
3.12.	Therapie	52
3.13.	Die Befunde bei Entlassung	56
3.14.	Der Einfluß von bestehenden Infektionen auf die Aufnahme- und Entlassungsbefunde sowie auf den Insulinbedarf	60
4.	Zusammenfassung	62
5.	Abbildungen	67
6.	Literaturverzeichnis	80
	Lebenslauf	

1. Einleitung

Unter dem Begriff des primären Diabetes mellitus wird ein Krankheitsbild zusammengefaßt, das zunächst einmal in zwei große Gruppen unterteilt werden kann:

- den Typ I Diabetes mellitus oder Diabetes mellitus juvenilis, charakterisiert durch ein Manifestwerden in den ersten zwei Lebensdekaden, einen rasch einsetzenden, akuten Verlauf, eine hohe Ketoazidoseneigung und eine anfangs eingeschränkte, später absolute Insulinmangelsituation, die von Anfang an mit exogenem Insulin behandelt werden muß. Es besteht selten eine Adipositas.
- den Typ II Diabetes mellitus oder Erwachsenendiabetes, charakterisiert durch Auftreten im - oft höheren - Erwachsenenalter, einen langsam sich steigernden Schweregrad, eine niedrige Ketoazidoseneigung und einen relativen Insulinmangel, der häufig durch periphere Insulinresistenz bedingt ist und meist mit Diät und oralen Antidiabetika ausgeglichen werden kann. Meistens besteht eine Adipositas.

Die Alterszuordnung, Typ I - Kinder und Jugendliche und Typ II - Erwachsene, trifft allerdings nicht in allen Fällen zu. So ist bekannt, daß auch bei Kindern und Jugendlichen (vor allem adipösen) eine Diabetesform auftreten kann, die in allen Charakteristika dem Typ II entspricht, also mit Diät und oralen Antidiabetika einstellbar oder reversibel ist. Ebenso gibt es im Erwachsenenalter Verläufe, die akut sind und von Anfang an wie beim klassischen jugendlichen Diabetes insulinpflichtig sind. Wir werden deshalb die Klassifikation in Typ I und Typ II Diabetes mellitus verwenden. Auf weitere Unterteilungen in den beiden Gruppen werden wir weiter unten noch eingehen.

In unserer Untersuchung können alle Kinder dem Typ I Diabetes mellitus zugeordnet werden.

1.1. Prävalenz und Inzidenz

Unter Prävalenz versteht man die Häufigkeit einer Erkrankung in einer definierten Population, unter Inzidenz die Zahl der in einer definierten Population neu auftretenden Krankheitsfälle in einem bestimmten Zeitraum.

Für die BRD liegen keine genauen Angaben über die Prävalenz und Inzidenz des Typ I Diabetes mellitus vor. Um einen Anhaltspunkt zu geben, haben wir deshalb die Prävalenz- und Inzidenzzahlen aus einigen anderen Ländern, wo Untersuchungen vorliegen, zusammengestellt.

Prävalenz		Inzidenz	
Finnland	2 / 1000	Finnland	1 / 3000
USA	1,8/1000	Schweden	1 / 5000
Schweden	1,3/1000	USA	1 / 6000
Großbritannien	1 / 1500	Großbritannien	1 /12000
Frankreich	1 / 3000	Frankreich	1 /27000
Italien	1 / 4000		
Jugoslawien	1 / 4000		

Insgesamt wird allgemein über eine steigende Grundtendenz der Inzidenz des Typ I Diabetes mellitus berichtet, die mit den verschiedensten Faktoren zusammenhängen kann, sowohl mit genetischen als auch mit Umweltfaktoren wie Ernährung, Verstädterung, körperliche Bewegung etc. Es ist aber vom jetzigen Stand der wissenschaftlichen Untersuchungen nicht möglich, hierüber Genaueres auszusagen.

In einer Untersuchung in England beschreibt CRAIG 1977, daß dieser steigenden Grundtendenz immer wieder einzelne Jahre überlagert sind, die eine wesentlich höhere oder niedrigere Inzidenz aufweisen, als zu erwarten wäre. Er versucht dieses Phänomen mit dem Einfluß von epidemischen Infektionen zu erklären, denen in der Ätiologie des Typ I Diabetes mellitus allgemein eine große Rolle zugeschrieben wird (wir werden darauf im nächsten Abschnitt eingehen). GAMBLE et al. (1969) dagegen konnten keine Gipfelbildungen oder größere Inzidenzunterschiede zwischen den Jahren feststellen.

1.2. Zur Ätiologie

Als Ursache für die Inselzelldestruktion beim Diabetes mellitus werden hauptsächlich drei Faktoren diskutiert: eine genetische Prädisposition, bestimmte Virusinfektionen und autoimmunologische Prozesse. Diese drei möglichen Ursachen brauchen nicht antithetisch gegenübergestellt zu werden, sie können durchaus gemeinsam im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens zu der Entstehung des Diabetes mellitus beitragen.

1.2.1. Genetische Prädisposition

Die jüngsten genetischen Untersuchungen über den Diabetes mellitus machen wahrscheinlich, daß beim Typ I und Typ II des Diabetes mellitus zwei prinzipiell unterschiedliche Vererbungsmodi vorliegen.

So konnten z.B. TATTERSALL et al. 1975 in einer vergleichenden Familienuntersuchung zwischen Kindern mit Typ I Diabetes mellitus und Typ II Diabetes mellitus sehr unterschiedliche Familienanamnesen erheben, wobei diese bei den Kindern mit Typ II wesentlich häufiger positiv waren,und der Diabetes mellitus häufiger geradlinig durch drei Generationen vererbt wurde. Sie kommen zu der Hypothese, daß beim Typ II Diabetes mellitus ein autosomal dominanter Erbgang, bei Typ I ein multifaktorieller Erbgang vorliegen könnte. Weitere Beweise für eine genetische Heterogenität dieser beiden Typen haben Untersuchungen bei monozygoten Zwillingen ergeben: während beim Typ I nur eine Konkordanz in 50 % der Fälle auftrat, war die Konkordanz bei Typ II 100%ig (TATTERSALL et al., 1972, und PYKE et al., 1970).

Untermauert wurden diese Ergebnisse weiterhin durch die Studien über die Histokompatibilitätsantigene bei Diabetikern. Es wurde ein gehäuftes Auftreten von HLA-B 8, Bw 15, Cw 3, DRw 3 und DRw 4 beim Typ I Diabetes mellitus festgestellt (auch andere HLA-Antigene sind noch in Diskussion), wobei die primäre Assoziation des Typ I Diabetes mellitus die mit den HLA-Antigenen DRw 3 und DRw 4 ist, während

HLA-B 8 in Verbindung mit DRw 3 und HLA-Bw 15 in Verbindung mit DRw 4 nur sekundär durch ein Kopplungsungleichgewicht (linkage-desequilibrium) assoziiert sind. Beim Typ II Diabetes mellitus konnte keine Häufung eines bestimmten HLA-Antigens gefunden werden (SOLOW et al., 1979; ROTTER et al., 1978; CUDWORTH et al., 1975; NERUP et al., 1974).

ROTTER et al. (1978) nehmen sogar eine weitere Heterogenität innerhalb des Typ I Diabetes mellitus an, wobei die eine Form vorwiegend mit HLA-B 8 bzw. DRw 3 assoziiert ist, die andere mit Bw 15 bzw. DRw 4. Sie stellen die Hypothese auf, daß diese beiden Formen über einen unterschiedlichen Pathogenesemechanismus operieren. Die mit HLA-B 8 assoziierte Form stellt den autoimmunologischen Typ des Typ I Diabetes mellitus dar, die mit Bw 15 assoziierte ist bisher weniger gut charakterisierbar.

Eine erbliche Prädisposition des Diabetes mellitus, die an die HLA-Chromosomenregion geknüpft ist, dürfte somit nach allen bisherigen Untersuchungen als gesichert gelten. Ob diese erbliche Komponente allerdings über einen autoimmunologischen Prozeß oder eine Empfänglichkeit für bestimmte Virusinfekte oder beide Möglichkeiten operiert, ist damit noch nicht geklärt.

1.2.2. Autoimmunität

Für die Hypothese, daß beim Typ I Diabetes mellitus zumindest in einer bestimmten Anzahl von Fällen ein autoimmunologisches Geschehen vorliegt, sprechen folgende Ergebnisse:

- Der Typ I Diabetes mellitus (nicht Typ II) tritt gehäuft zusammen mit anderen Autoimmunerkrankungen auf, wie z.B. dem Morbus Addison, der Thyreoiditis Hashimoto, der perniziösen Anämie, der Zöliakie u.a., denen eine organspezifische Autoimmunität, die humoral oder zellulär vermittelt sein kann, gemeinsam ist (IRVINE, 1977, und FARQUHAR, 1979).
- Thyreogastrische Antikörper treten beim Typ I Diabetes

mellitus gehäuft auf (IRVINE, 1977).

- Es konnten Inselzell-Antikörper isoliert werden (PICA = pancreatic islet-cell-antibodies) mithilfe des indirekten Immunfluoreszenztests (BOTTAZZO et al., 1978, und MAC CUISH et al., 1974 a).
- Mithilfe des Leukozytenmigrationstests konnte eine zellvermittelte pathologische Immunreaktion gegenüber menschlichem Pankreasgewebe beim Typ I Diabetes mellitus nachgewiesen werden (MAC CUISH et al., 1974 b).
- HUANG et al. (1976) zeigten eine gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant erhöhte Cytoadhärenz und Cytotoxizität gegenüber menschlichen Inselzellen in vitro auf.
- HOROWITZ et al. (1977) konnten eine Defizienz der T-Suppressor-Zellen bei Kindern mit Typ I Diabetes mellitus feststellen.

Bei ihrer Untersuchung fanden ROTTER et al. (1978) diese Phänomene vorwiegend bei der mit HLA-B 8 assoziierten Form des Typ I, nicht bei Bw 15.

1.2.3. Virusinfektionen

In epidemiologischen Untersuchungen wurde seit längerer Zeit immer wieder beschrieben, daß der Typ I Diabetes mellitus jahreszeitlich gehäuft auftritt. Die meisten Autoren berichten über Inzidenzgipfel in den Herbst- und Wintermonaten (GAMBLE et al., 1969; CRAIG, 1977; STERKY et al., 1978), wobei diese sich je nach der geographischen Lage auch verschoben finden (FLEEGLER et al., 1979). Dies legte den Einfluß von Virusinfektionen, die ja meist eine jahreszeitliche Häufung aufweisen, nahe. FLEEGLER betont allerdings, daß, falls die Virusinfektionen direkt ursächlich bei der Entstehung des Typ I Diabetes mellitus beteiligt wären (und nicht nur im Sinne einer allgemeinen Streßsituation), der jahreszeitliche Gipfel des Typ I Diabetes mellitus mit einer gewissen Latenzzeit auf den Gipfel be-

stimmter Virusinfektionen folgen müßte. In seinen Untersuchungen trat aber z.B. der Gipfel der Röteln- und Mumpsinfektionen gleichzeitig mit dem Gipfel des Typ I Diabetes mellitus oder sogar etwas später auf, sodaß er zumindest diese beiden Viren als Ursache für den Typ I Diabetes mellitus verwirft.

CRAIG (1977) und GAMBLE et al. (1969) konnten bei Kindern mit Diabetes mellitus sehr hohe Antikörpertiter gegen Coxsackie B 4-Virus entdecken, und GAMBLE et al. stellten eine allgemeine Ähnlichkeit in der Inzidenz (zumindest für den Gipfel in den Wintermonaten) von Coxsackie-B 4 und dem Typ I Diabetes mellitus über Jahre hinweg fest. Für den Sommergipfel diskutierten sie vor allem die Enteroviren, diese sind aber in den Wintermonaten sehr selten. Sie fanden aber, daß die Kombination von Enterovirus- und respiratorischen Infektionen (Coxsackie) ein sehr ähnliches Inzidenzmuster wie der Typ I Diabetes mellitus machen könnte. Sie konnten allerdings in ihren Studien keinen serologischen Nachweis für einen Exzess von respiratorischen Infektionen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Typ I Diabetes mellitus feststellen. Gehäufte Infekte bei Erstmanifestation, v.a. unspezifische respiratorische, werden aber klinisch von vielen Autoren beschrieben, z.B. LUDVIGSSON et al. (1977) und STRUWE (1974).

Neben Coxsackie und Enteroviren stehen auch andere Viren zur Diskussion.

Es liegen mehrere Berichte von einem neu aufgetretenen Diabetes mellitus nach Mumps-Infektionen vor (MAC CRAE, 1963). Ebenfalls bekannt ist die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei kongenitalen Röteln (MENSER et al., 1978). In Tierversuchen konnte bei Mäusen, die mit Enzephalomyokarditis-Viren infiziert wurden, eine Insulitis nachgewiesen werden, die zu einem Diabetes mellitus führte (CRAIGHEAD, 1976). Interessant war die Beobachtung von ROSS et al. (1975), daß nur bestimmte Stämme von Mäusen einen Diabetes mellitus entwickelten, d.h., daß eine bestimmte genetische Prädisposition vorhanden sein muß, die die Inselzellen für eine Virusinfektion empfänglich macht.

Man kann von diesen Ergebnissen ausgehend wohl eine spezifische Virusschädigung der Inselzellen bei den Mumps- und kongenitalen Rötelninfektionen annehmen, diese Fälle dürften aber insgesamt einen sehr geringen Prozentsatz der Diabetes mellitus Fälle ausmachen.

Daß die Empfänglichkeit für Infektionen genetisch determiniert ist, wurde sowohl durch die Tierversuche wahrscheinlich gemacht, als auch dadurch, daß z.B. bei den diabetischen Kindern mit kongenitalen Röteln in 70 % HLA-B 8 vorlag. Auch die jahreszeitliche Häufung war deutlicher in den HLA-B 8 positiven Fällen (ROLLES et al., 1975).

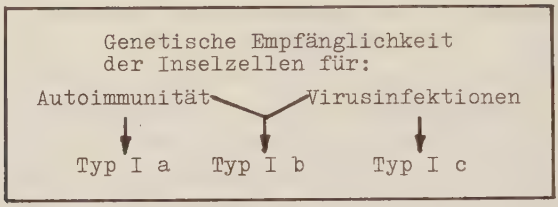
Was daraus noch nicht hervorgeht (von den obengenannten Ausnahmen abgesehen) ist, ob die genetische Prädisposition direkt in Beziehung zu der Empfänglichkeit der Inseln gegenüber bestimmten Viren steht oder mit einer darauffolgenden pathologischen Immunreaktion. Weiterhin könnten die Virusinfektionen auch ein Auslöser für eine Autoimmunreaktion sein, die eventuell erst nach einer bestimmten Latenzperiode zum Diabetes mellitus führt.

1.2.4. Pathologie

GEPTS (1965) und MAC LEAN et al. (1959) beschrieben eine charakteristische Insulitis bei Kindern, die innerhalb von sechs Monaten nach Erstmanifestation eines Typ I Diabetes mellitus gestorben waren. Bei längerer Diabetesdauer und beim Typ II Diabetes mellitus konnte diese nicht nachgewiesen werden. Bei der Insulitis handelte es sich um eine vorwiegend lymphozytäre intra- und periinsuläre Infiltration. STEINER (1968) konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Diese pathologischen Befunde könnten sowohl für eine direkte entzündliche Antwort auf eine Virusinfektion als auch für eine Autoimmunreaktion sprechen. Die Pathologie kann hier also bezüglich der Ätiologie keine definitiven Ergebnisse liefern.

Zusammenfassend kam IRVINE 1977 beim Typ I Diabetes mellitus zu folgender ätiologischer Einteilung:



Den Typ I b, wo ein Autoimmunmechanismus und die Virusinfekte gemeinsam ursächlich beteiligt sind, bezeichnet er als den häufigsten. Die beiden anderen seien ziemlich selten (also z.B. bei kongenitalen Röteln im Typ I c oder die Kombination des Diabetes mellitus mit anderen Autoimmunkrankheiten im Typ I a).

Neben diesen als ursächlich angesehenen Faktoren geht man davon aus, daß auch unspezifische Streßfaktoren im Sinne einer Manifestations-Förderung beteiligt sind.

Hier spielen allgemein alle psychischen und somatischen Belastungen eine Rolle, wie z.B. der Schuleintritt, Beginn der Pubertät und auch wieder die Infektionskrankheiten als allgemeine körperliche Belastung. Dies stimmt auch durchaus mit der Beobachtung überein, daß Streßsituationen, sowohl körperlicher als auch psychischer Art, oft zur Entgleisung eines bestehenden Diabetes mellitus führen können.

1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die meisten Autoren beschreiben zwei Gipfelbildungen in der Altersverteilung bei Erstmanifestation.

Der erste liegt zwischen fünf und sieben Jahren, der zweite zwischen elf und zwölf Jahren.

Der erste Gipfel wird allgemein mit dem Schuleintritt der Kinder in Verbindung gebracht. Beim Schuleintritt wirken auf das Kind mehrere Faktoren ein, die als manifestationsfördernd diskutiert werden. Zum einen steigt die Exposition des Kindes mit infektiösen Erregern sprunghaft an, zum anderen ist es einem erhöhten emotionalen Streß unterworfen durch die meist erstmalige, längerdauernde Trennung vom Elternhaus und die verschiedensten Anforderungen der Schule sowohl in Bezug auf die Schulleistungen als auch bezüglich des Umgehens mit einer Vielzahl anderer Kinder.

Der zweite Gipfel zwischen elf und dreizehn Jahren wird mit dem Beginn der Pubertät und einer in diesem Alter eintretenden Wachstumsbeschleunigung in Beziehung gesetzt.

Die Geschlechtsverteilung wird von den meisten Autoren als gleichmäßig beurteilt.

2. Methodik

2.1. Kasuistik

Diese Arbeit enthält eine Untersuchung über die Erstmanifestation von Typ I Diabetes mellitus bei 64 Kindern, die alle zum Zeitpunkt der Erstmanifestation in die Universitäts-Kinderklinik Tübingen aufgenommen und zum ersten Mal behandelt wurden.

Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankengeschichten entnommen und umfassen den Zeitraum von 1965 bis 1977.

Bei der Aufnahme waren die Kinder zwischen sechs Monaten und 14,8 Jahren alt, davon 34 Knaben und 30 Mädchen.

Bei den einzelnen Untersuchungen ist die Anzahl der betrachteten Patienten zum Teil kleiner als 64, da vor allem in den früheren Jahren weniger Daten erhoben oder unvollständig aufgezeichnet wurden.

2.2. Statistik

Zusammenhänge bzw. Beziehungen zwischen jeweils zwei Variablen wurden je nach Datenart entweder durch die Berechnung eines Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten r oder durch eine der gebräuchlichen X^2-Techniken zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen bestimmt.

Der in der untersuchten Stichprobe angetroffene Zusammenhang zwischen zwei Variablen, quantitativ intervallskaliert, ausgedrückt durch den Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten r, ist ein Maß für die Höhe oder die Enge des linearen Zusammenhangs beider Variablen. Er kann Werte zwischen +1 (exakt proportionaler Zusammenhang) und -1 (exakt umgekehrt proportionaler Zusammenhang) annehmen. Ein Koeffizient von 0 deutet an, daß kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vorhanden ist. Unabhängig von ihrer Höhe dürfen Korrelationen nicht kausal interpretiert werden, sie stellen lediglich ein deskriptives Maß für die Enge eines Zusammenhangs dar.

Bei nicht-quantitativen Variablen sowie bei solchen, die nur eine grobe Abstufung erlaubten, wurden mit entsprechenden X^2-Methoden Häufigkeitsunterschiede im Auftreten bestimmter Merkmale oder Merkmalskombinationen analysiert. Aus diesem Vergleich kann man auf Zusammenhänge schliessen, über deren Höhe oder Enge sich im Gegensatz zu Korrelationen keine quantitative Aussage machen läßt. Ein signifikanter Wert von X^2 drückt immer eine ungleiche Verteilung der Häufigkeiten aus bzw. die Tatsache, daß die beobachteten Häufigkeiten in den Feldern von den erwarteten abweichen, wobei die erwarteten unter der Annahme berechnet wurden, daß die beiden Variablen unabhängig voneinander sind (die sogenannte Nullhypothese); daß beispielsweise die Geschlechtszugehörigkeit keinen Einfluß auf die Höhe der Blutzuckerkonzentration bei der Erstvorstellung besitzt. Ein signifikanter Wert bezüglich dieses Beispiels sagt also aus, daß je nach Geschlecht unterschiedliche Blutzuckerkonzentrationen festgestellt wurden, oder, an-

ders formuliert, männliche und weibliche Personen sich in ihren Blutzuckerkonzentrationen bedeutsam (signifikant) unterscheiden. In welcher Richtung, also ob männliche Personen eher höhere haben oder umgekehrt, ist Interpretationssache (anhand der Häufigkeiten in den Kontingenztafeln).

Allgemein handelte es sich hierbei um zweidimensionale Verfahren, mit deren Hilfe die Häufigkeiten zweier 2- oder mehrfachgestufter Variablen miteinander verglichen wurden. Die Nullhypothese (H_0), d.h. daß die beiden verglichenen Variablen stochastisch voneinander unabhängig sind, wird dann verworfen, wenn der errechnete Wert von X^2 kleiner ist als der Tabellenwert für ein gegebenes Signifikanzniveau p (= Irrtumswahrscheinlichkeit). Gebräuchliche Signifikanzniveaus sind $p < 0,05$ und $p < 0,01$, wobei der Vergleich des errechneten X^2-Werts mit dem der Tabelle sich nach der Zahl der Freiheitsgrade df richtet. Die Freiheitsgrade eines X^2-Werts bei zwei mehrfach gestuften Merkmalen (k Zeilen und l Spalten) errechnen sich nach (k-1)(l-1), bei einer 4-Felder-Kontingenztafel beträgt die Zahl der Freiheitsgrade df = 1. (BORTZ, 1979)

3. Eigene Erhebungen und Diskussion

Der besseren Übersicht halber und um einen direkteren Vergleich zu ermöglichen, haben wir unseren Ergebnissen die anderer Autoren jeweils am Ende der einzelnen Kapitel gegenübergestellt.

3.1. Familiäre Belastung

Eigene Ergebnisse

Wir haben aus den anamnestischen Angaben der Eltern alle Diabetes-Erkrankungen in der Familie, die zu ermitteln waren, zusammengestellt, wobei wir allerdings nicht zwischen insulinpflichtigem und nicht-insulinpflichtigem Diabetes unterscheiden konnten, da Angaben hierüber nicht vorhanden waren.

Unter den 64 Patienten befanden sich zwei Geschwisterpaare (keine Zwillinge). Insgesamt konnten wir bei 28 Patienten eine positive Familiengeschichte ermitteln, das heißt, wenn man bei den Geschwisterpaaren jeweils nur ein Geschwisterteil rechnet, in 43,7 % der Patienten. Bei 14 Patienten, das sind 18,7 %, fanden wir mehr als einen Diabetiker in der Familie.

Einzeln aufgeschlüsselt kamen wir zu folgendem Ergebnis:

Familie der Mutter

	Anzahl der Fälle	in %
Mütter	2	3,1
Großmütter	7	10,9
Großväter	5	7,8
Onkel/Tanten	4	6,3
Sonstige	6	9,4

Familie des Vaters

	Anzahl der Fälle	in %
Väter	1	1,6
Großmütter	6	9,4
Großväter	2	3,1
Onkel/Tanten	3	4,7
Sonstige	5	7,8

Diskussion

STERKY et al. (1978) fanden bei einer Untersuchung in Schweden 1970 - 1975 bei 359 Kindern mit neu aufgetretenem Typ I Diabetes mellitus in 11,4 % einen insulinpflichtigen Diabetiker im 1. Grad der Verwandtschaft. Bei einer Studie an einer Kinderklinik in Stockholm über 133 Diabetiker und einer Vergleichsgruppe von 116 nicht-diabetischen Kindern, fand STERKY 1963 in 34,6 % der diabetischen Gruppe eine positive Familiengeschichte, in der nicht-diabetischen Gruppe waren es 13,8 %. Bei dieser Gruppe unterschied er nicht zwischen Typ I und Typ II Diabetes mellitus. Bei acht Diabetikern und zwei Nicht-Diabetikern trat mehr als eine Diabeteserkrankung in der Familie auf.

Aufgeschlüsselt fand er:

Diabetiker	Nicht-Diabetiker
10 Väter	1 Vater
2 Mütter	5 Großväter väterlicherseits
9 Großväter väterlicherseits	6 Großväter mütterlicherseits
10 Großväter mütterlicherseits	6 Großmütter mütterlicherseits
9 Großmütter väterlicherseits	1 Geschwister
6 Großmütter mütterlicherseits	
10 Geschwister	

Wir haben also insgesamt häufiger eine positive Familiengeschichte als STERKY gefunden.

TATTERSALL et al. (1975) fanden in den Familien von 35 Patienten mit Typ I Diabetes mellitus in 11 % ein diabetisches Elternteil, in 6 % einen Diabetiker bei den Großeltern, in 11 % bei den Geschwistern.

Zum Vergleich unsere Untersuchung: in 4,7 % einen diabetischen Elternteil, in 31,3 % einen Diabetiker bei den Großeltern, die beiden Geschwisterpaare ergeben bei 64 Patienten 6,3 %.

LUDVIGSSON et al. (1977) fanden bei den Eltern in 6,9 %, den Großeltern in 29,3 %, den Geschwistern in 10,3 % Diabetiker.

3.2. Inzidenzunterschiede zwischen den Jahren

Eigene Ergebnisse

Die Anzahl der Erstmanifestationen zwischen den Jahren 1965 - 1977 vergleichend, fanden wir insgesamt eine steigende Inzidenz. Auffallend war jedoch eine niedrigere Inzidenz in den Jahren 1970 und 1972. (Siehe Abb. 1, S. 68)

Diskussion

Insgesamt scheint uns die Anzahl unserer Fälle zu gering zu sein, um in diesem Punkt zu einem repräsentativen Ergebnis zu kommen. Immerhin können wir trotzdem sagen, daß wir die in der Literatur allgemein verzeichnete steigende Tendenz der Diabetesinzidenz bei den Kindern unserer Untersuchung wiederfinden.

CRAIG berichtet 1977 von seinen Untersuchungen in England beispielsweise eine steigende Grundtendenz seit 1944 mit drei darübergelagerten Gipfeln, und zwar einem kleinen zwischen 1945 - 1949, einem zweiten größeren zwischen 1959 - 1964 und einem steilen Anstieg von 1972 bis zum Ende der Untersuchung 1975. Diese Inzidenzgipfel bringt er mit dem eingangs erwähnten Einfluß von epidemischen Infektionen in Verbindung.

3.3. Jahreszeitliche Häufung

Eigene Ergebnisse

Bezüglich einer jahreszeitlichen Häufung von neu auftretenden diabetischen Erkrankungen konnten wir eine Gipfelbildung in den Monaten Januar/Februar/März (am deutlichsten im Februar) und in den Monaten Juli/August feststellen. Am niedrigsten war die Inzidenz in den Monaten April/Juni. (Siehe Abb. 2, S. 68)

Bei der getrennten Betrachtung von Mädchen und Jungen fiel auf, daß der Wintergipfel bei den Mädchen, der Sommergipfel bei den Jungen ausgeprägter ist. (Siehe Abb.3,S.69)

Bei der statistischen Prüfung der Abhängigkeit des Monats der Erstmanifestation vom Geschlecht konnte aber keine Signifikanz ermittelt werden.

Diskussion

Über eine jahreszeitliche Häufung der Erstmanifestation berichten nahezu alle Autoren, und zwar findet sich bei CRAIG (1977) eine Gipfelbildung in den Winter- und Herbstmonaten, bei STERKY et al. (1978) im Januar und September/Oktober, bei MAC MILLAN et al. (1977) nur ein deutlicher Gipfel im Januar. GAMBLE et al. (1969) berichten in einer Studie von London und Umgebung über die niedrigste Inzidenz im Juni, dann ein Ansteigen im Sommer, einen breiten Gipfel im Oktober und daraufhin eine kontinuierliche Abnahme bis zum nächsten Sommer. Bei einer Studie der gleichen Autoren in Birmingham war der Gipfel im Dezember/Januar. STRUWE (1970) fand eine Häufung im Herbst und im Winter. FLEEGLER et al. (1979) stellten in einer Untersuchung in mehreren Städten der USA eine Gipfelbildung im Januar bis April und einen Abfall der Inzidenz im Sommer fest. In Melbourne fanden sie umgekehrt in den Monaten Mai bis August die größte Häufung von Erstmanifestationen.

Wir sind also bezüglich des Wintergipfels im Januar/Februar mit den meisten Autoren in Übereinstimmung, allerdings haben wir keine höhere Inzidenz in den Herbstmonaten zu verzeichnen, sondern einen nach vorn verschobenen Gipfel im Juli/August.

3.4. Infektionen bei Erstmanifestation

Eigene Ergebnisse

Als einer der wichtigsten manifestationsfördernden Faktoren beim Typ I Diabetes mellitus gelten die Infektionskrankheiten, insbesondere die Virusinfektionen, davon vor allem die unspezifischen Infekte des Respirationstraktes.

Wir fanden bei 40,6 % aller Kinder zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Infektion, in 12,5 % eine unspezifische respiratorische Infektion; die übrigen Erkrankungen sind aus der Abbildung mit den jeweiligen Prozentzahlen zu entnehmen. (Siehe Abb. 4, S. 70) Wie aus den anamnestischen Angaben hervorging, hatten weitere 10,9 % der Kinder kurze Zeit vorher ebenfalls eine Infektion der Atemwege durchgemacht (die aber zur Zeit der Klinikaufnahme schon ausgeheilt war). Rechnet man die beiden Zahlen zusammen, so ergeben sich Infekte in insgesamt 51,5 %, davon unspezifische respiratorische in 23,4 % der Fälle.

Bei der Untersuchung, ob eine Altersgruppe bei den infektiösen Zweiterkrankungen überwiegt, fanden wir zwar keine statistische Signifikanz, aber ein häufigeres Auftreten von Infektionen bei Erstmanifestation in den jüngeren Lebensjahren, vor allem bei den 0 - 4-Jährigen (Tab. 1).

	0-4	5-9	10-14
ohne Infektion	9	19	8
mit Infektion	12	12	4

x = Alter in Jahren
y = Infektion
n = 64 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 2,379; df = 2)

Tab. 1

Diskussion

STRUWE (1970) gibt in seiner Untersuchung Infektionen bei 28,9 % aller Erstmanifestationen an, davon unspezifische Virusinfekte bei 12,1 %.

LUDVIGSSON et al. (1977) ermittelten in 27,6 % der Fälle eine Infektion in den letzten zwei Monaten vor Erstmanifestation.

Wir fanden in unserer Erhebung also eine weit höhere Anzahl von Infektionen, wobei die Angaben über unspezifische Virusinfekte bei STRUWE mit den unspezifischen respiratorischen Virusinfekten bei uns übereinstimmen.

FLEEGLER et al. (1979) fanden in ihren Untersuchungen eine allgemein höhere Infekthäufigkeit bei den jüngeren Kindern. Diese Tendenz können wir bestätigen.

Da wir in einem so hohen Prozentsatz Infektionen bei Erstmanifestation gefunden haben, können wir durch diese Ergebnisse davon ausgehen, daß die Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle zumindest als manifestationsfördernder Faktor spielen. Ob sie eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung des Typ I Diabetes mellitus haben, kann dieser mehr epidemiologische Gesichtspunkt allerdings nicht klären.

3.5. Alters- und Geschlechtsverteilung

Eigene Ergebnisse

In unserer Alterskurve fanden wir insgesamt einen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bis zum Alter von fünf Jahren und einen Abfall vom 8./9. Lebensjahr bis zum 14. Lebensjahr. Unterbrochen war die Kurve von einem deutlichen Gipfel bei fünf Jahren und einem zweiten, weniger deutlichen bei zwei Jahren.

Insgesamt waren 50 % der Patienten zwischen 0 - 5 Jahre alt. (Siehe Abb. 5, S. 71)

Aufgegliedert nach Mädchen und Jungen zeigte sich, daß der steile Gipfel im 6. Lebensjahr vorwiegend durch die Mädchen bedingt war. (Siehe Abb. 6, S. 72)

Bei einer statistischen Prüfung der Abhängigkeit des Alters bei Erstmanifestation vom Geschlecht der Patienten konnten wir aber keine signifikanten Unterschiede ermitteln.

Diskussion

Unsere Ergebnisse stimmen in den meisten Punkten mit einer Studie am Steno Memorial Hospital in Dänemark von PETERSEN et al. (1978) überein. Sie fanden ebenfalls 50 % der Erstmanifestationen von Typ I Diabetes mellitus vor dem Schulalter bei insgesamt gleichmäßiger Geschlechtsverteilung. Der deutlichste Gipfel ergab sich bei fünf Jahren, ein kleinerer bei zwei und neun Jahren. Bis auf den kleineren Gipfel bei neun Jahren können wir also die Ergebnisse von PETERSEN et al. bestätigen.

Ähnlich berichten LUDVIGSSON et al. (Dänemark, 1976) in einer Studie über 96 Kinder mit Diabetes mellitus: die meisten Erstmanifestationen bei den 3 - 6-Jährigen (bei uns mit 42,2 % auch die meisten), danach ein kontinuierlicher Abfall mit steigendem Alter.

Von unseren Erhebungen abweichende Resultate beschreiben LESTRADET et al. (1976) bei 467 Fällen von neu aufgetretenem Diabetes bei Kindern in Frankreich: 18 % der Erstmani-

festationen bei den 0 - 4-Jährigen (bei uns 32,9 %), 33 % bei den 5 - 9-Jährigen (bei uns 48,4 %) und 49 % bei den 10 - 14-Jährigen (bei uns 18,8 %). Die größte Gruppe liegt bei ihnen also bei den Kindern zwischen 10 bis 14 Jahren.

THIEFFRY et al. (1972) fanden bei ihrer Untersuchung, die 269 diabetische Kinder in Frankreich umfaßte, überhaupt keine verwertbare Altershäufung, außer einem selteneren Auftreten von Diabetes in den ersten zwei Lebensjahren. Die Geschlechtsverteilung beurteilen sie als gleichmäßig.

FLEEGLER et al. (1979) beobachteten in mehreren US-Städten einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz bis zum 12. Lebensjahr, danach einen raschen Abfall. Sie fanden ein Überwiegen der Knaben bis zum 6. Lebensjahr, ein Überwiegen der Mädchen von 6 - 11 Jahren, die Unterschiede waren nicht signifikant.

DECKERT et al. (1978) berichten in einer Untersuchung über 307 Patienten einen Gipfel mit 11 Jahren und einen weniger deutlichen mit 6 - 8 Jahren.

DRASH (Pittsburgh, 1978) beschreibt einen kontinuierlichen Anstieg der Manifestationen von der Kindheit bis zur Mitte der Adoleszenz (bei fehlenden Geschlechtsunterschieden) mit zwei Altersgipfeln bei 5 - 6 Jahren und bei 11 - 13 Jahren.

In ähnlicher Weise berichten STERKY et al. (Stockholm, 1978) über 359 neue Diabetes-Fälle zwischen 1970 - 1975 bei schwedischen Kindern; sie geben eine zweigipflige Alterskurve an: die höchste Inzidenz im Alter von 12 Jahren, ein weiterer Gipfel mit 7 Jahren bei fehlenden Geschlechtsunterschieden.

STRUWE (Universitäts-Kinderklinik Freiburg, 1970) fand in seiner Studie über 1067 Kinder einen kontinuierlichen Anstieg der Manifestationen bis zu einem Gipfel im 7. - 8. Lebensjahr, ein kontinuierliches Abfallen nach einem zweiten Gipfel im 11. - 12. Lebensjahr.

In einer Arbeit von BERENDT (1969) über 119 Kinder mit Typ I Diabetes mellitus an hamburgischen und anderen norddeutschen Kliniken werden ein Anstieg der Inzidenz bis zum

[illegible] Lebensjahr, die Kühe vom zweiten Lebensjahr bis zum Beginn im 5. - 6. und im 11. - 12. Lebensjahr verschlossen. In dieser Zeit verwiegen die Kühe im Kalkulationsjahr, die Rinder im 5. - 12. Lebensjahr.

[illegible] ergibt sich in Übereinstimmung mit den Angaben aus:

1. In Übereinstimmung mit den meisten Autoren sind sich Geschlechtsunterschiede in Bezug auf den Alter bei [illegible].

2. Die Geschlechtsreife bei den Tieren konnte auch bei unseren Kühen festgestellt werden, wobei sich dieser Zeitpunkt bei einigen Autoren um 1 - 2 Jahre nach oben verschoben hatte.

3. Diese Geschlechtsreife können wir bei unseren Rassen eines Alterszeitpunkt zu legen mit Beginn des zweiten zum 11. - 13. Lebensjahr, bei uns erhält sich ein kontinuierlicher Anstieg der Körpergewichte zum 5. Lebensjahr.

4. Die Kühe zeigen im Alter von zwei Jahren wie bei den Tieren nicht nur bei Pirchner et al. (19[illegible]).

Die Ergebnisse, daß der Körpergewichtszuwachs 5 - 7 Jahre als dem Wachstumsende zusammenhängt, können wir nur teilweise bestätigen, da unsere Tiere eine relativ hohe Anzahl von Kühen im Alter von 4 - 5 Jahren aufweist, wo der Wachstumsende als wachstumsintensivster Faktor bei uns in Betracht noch kaum in Frage kommt.

Der zweite Gipfel im 11. - 13. Lebensjahr, wo die Gewichtszuwachsraten der Kühe durch den Beginn der Laktation und eine Körpergewichtsabnahme gekennzeichnet sind, können wir ja, wie bestätigen, nicht [illegible].

[illegible] Tiere [illegible] 2 Jahre [illegible] Kühe, können wir zu diesem Zeitpunkt öfters [illegible], da wir niedrige Kälbe Rinderkühe [illegible] Pirchner et al. (19[illegible]) [illegible] keine [illegible].

3.6. Andere bestehende chronische Erkrankungen

In unserem Kollektiv sind zwei Knaben mit einem Down-Syndrom, davon einer mit Vitium cordis (AV-Kanal). Der Diabetes wurde bei ihnen mit sieben und zehn Jahren manifest. Der Typ I Diabetes mellitus tritt ja beim Down-Syndrom bekanntlich gehäuft auf (FARQUHAR, 1979, und WEST, 1979). Zusätzlich zu dem Knaben mit Trisomie 21 und Vitium cordis litten zwei Kinder an einem angeborenen Herzfehler, ein Junge mit Ventrikelseptumdefekt, ein Mädchen mit Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt und Pulmonal- und Aortenstenose.

An weiteren kongenitalen Mißbildungen fand sich eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei einem Jungen und eine Hüft-Dysplasie bei einem Mädchen.

Das heißt, daß 6,3 % unserer Patienten eine angeborene Mißbildung aufwiesen (wenn man die beiden Kinder mit Trisomie 21 dazurechnet, 9,4 %), ein weit höherer Prozentsatz als in einem Normalkollektiv. Keines der Kinder hatte eine diabetische Mutter, wir können also bei keinem Kind davon ausgehen, daß es sich um eine Embryopathia diabetica handelt.

Andere chronische Erkrankungen bestanden bei zwei Mädchen mit einem vesico-urethralen Reflux mit chronischer Pyelonephritis und einem Jungen mit einem endogenen Ekzem.

3.7. Gewicht und Größe bei Erstmanifestation, Geburtsgewicht

An der Kinderklinik in Tübingen werden als Vergleichsgrundlage für Geburtsgewicht, Gewicht und Größe in den einzelnen Altersstufen die Größen- und Gewichtstabellen benutzt, die von TANNER et al. 1966 angegeben wurden. Wir beziehen uns auf diese Vergleichswerte.

TANNER et al. (1966) arbeiten mit den sogenannten Percentilenkurven, wobei die 50. Percentile den durchschnittlichen, von einem Normalkollektiv von Kindern eines bestimmten Alters erreichten Wert angibt. Zum besseren Literaturvergleich: der Bereich zwischen der 3er und der 97er Percentile entspricht ungefähr dem +/-2 sigma-Bereich einer Normalverteilung (genau +/-1,881 sigma). Alle Kinder, die in diesem Bereich liegen, gelten als normal groß bzw. schwer. Der Bereich -1/+1 sigma ist der Bereich der mittleren quadratischen Abweichung.

Eigene Ergebnisse

Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht konnten wir leider nur bei 32 Kindern, also der Hälfte der Patienten ermitteln. Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, lag nur ein Junge über der 97. Percentile, dessen Mutter Diabetikerin ist. Ein Mädchen lag über der 90. Percentile, ihre Schwester ist ebenfalls Diabetikerin und in unserem Kollektiv. Insgesamt lagen über der 75. Percentile fünf Kinder (15,6 %). Vier Kinder lagen unterhalb der 3. Percentile (12,5 %). Unterhalb der 10. Percentile lagen 25 %, unterhalb der 25. Percentile 43,75 % aller Kinder.

Wir können also sagen, daß die Kinder unserer Untersuchung eher ein zu niedriges Geburtsgewicht aufwiesen. (Siehe Abb. 7, S. 73)

Gewicht bei Erstmanifestation

85,9 % der Kinder (88,2 % der Knaben, 83,3 % der Mädchen) lagen in unserer Studie zwischen der 3. und 97. Percentile, also in einem als normal geltenden Streubereich. 14,1 % der Kinder (11,8 % der Knaben und 16,7 % der Mädchen) hatten ein Gewicht unterhalb der 3. Percentile. Keines der Kinder lag gewichtsmäßig über der 97. Percentile. Nur 17,2 % aller Patienten (8,8 % der Knaben, 26,7 % der Mädchen) hatten ein Gewicht, das oberhalb der 50. Percentile war, das heißt, daß der Durchschnittswert unter dem eines Normalkollektivs liegt.

Gewichtspercentile	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
≦ 3	14,1	11,8	16,7
> 3 bis = 50	68,7	79,4	56,7
>50 bis = 97	17,2	8,8	26,6
>97	0,0	0,0	0,0
	100 %	100 %	100 %

Die Knaben zeigten eine deutlichere Tendenz zur Untergewichtigkeit, es ergab sich aber im Vergleich zu den Mädchen kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine Bevorzugung bestimmter Altersstufen zur Untergewichtigkeit konnten wir nicht nachweisen. (Tab. 2)

	männl.	weibl.
≦ 50	31	22
> 50	3	8

x = Geschlecht
y = Gewichtspercentile
n = 64 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 3,565; df = 1)

Tab. 2

Größe bei Erstmanifestation

90,6 % aller Patienten (94,1 % der Knaben, 86,7 % der Mädchen) lagen mit ihrer Größe zwischen der 3er und der 97er Percentile. Nur ein Junge im Alter von 13 Jahren (1,6 % der Patienten) war minderwüchsig (unterhalb der 3er Percentile). Hochwüchsig (oberhalb der 97. Percentile) waren 7,8 % aller Patienten (3 % der Knaben, 13,3 % der Mädchen).

Über der 50. Percentile waren insgesamt 62,5 % unserer Kinder (61,8 % der Knaben, 63,3 % der Mädchen). Der Durchschnittswert liegt also über dem eines Normalkollektivs.

Größenpercentile	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
≦ 3	1,6	2,9	0,0
> 3 bis = 50	35,9	35,3	36,7
> 50 bis = 97	54,7	58,9	50,0
> 97	7,8	2,9	13,3
	100 %	100 %	100 %

Die Geschlechtsverteilung kann als gleichmäßig beurteilt werden.

Bezüglich der altersspezifischen Verteilung der Größe bei Erstmanifestation konnten wir einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den jüngeren Kindern (0 bis 6 Jahre) und den älteren Kindern (7 bis 14 Jahre) feststellen. Die jüngeren Kinder waren signifikant ($p < 0,05$) häufiger in den höheren Percentilenbereichen. Kein Kind über 6 Jahren war über der 97. Percentile.(Tab. 3)

	0 - 6	7 - 14
≦ 50	10	14
> 50	28	12

x = Alter in Jahren
y = Größenpercentile
n = 64 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2 = 4,985$; df = 1)

Tab. 3

Diskussion

Eine normale Verteilung des Geburtsgewichts bei einer Erhebung bei 168 diabetischen Kindern fand STERKY (1963), ebenso eine normale Verteilung beschreibt BERENDT (1969) in ihrer Arbeit über 62 diabetische Kinder. Unser Ergebnis weicht also von diesen Untersuchungen ab.

Über die Tendenz zur Untergewichtigkeit bei Erstmanifestation durch den Kalorienverlust über die Glucoseausscheidung und die Exsikkose sind sich die meisten Autoren einig, siehe z.B. HÜRTER (1977), der aber keine genauen Zahlen angibt.

Ähnlich wie wir fand BERENDT (1969) den Durchschnittswert des Gewichts bei diabetischen Kindern zum Zeitpunkt der Erstmanifestation im -1 sigma-Bereich, also unterhalb der 50. Percentile. Dies entspricht ungefähr unserem Ergebnis, wonach die meisten unserer Kinder zwischen der 3. und 50. Percentile liegen.

Im Gegensatz zum Gewicht, wo die meisten Literaturmitteilungen übereinstimmen, bestehen bezüglich der Größe bei Erstmanifestation unterschiedliche Auffassungen.

DANOWSKI (1957) fand ebenso wie LEUPOLD (1960) keine Differenz der Größe diabetischer Kinder bei Erstmanifestation zu einer nicht-diabetischen Kontrollgruppe. WHITE (1952) dagegen stellte bei 417 diabetischen Kindern einen durchschnittlichen Größenvorsprung von 6,3 cm bei den diabetischen Kindern fest. Die Zahn- und Skelettentwicklung bei Erstmanifestation beurteilt sie als um 12 bis 18 Monate beschleunigt. 1960 fand sie bei 4774 Kindern mit neu aufgetretenem Diabetes eine durchschnittlich um 12 Monate vorausgeeilte Körpergröße in allen Altersstufen. Diese Ergebnisse sind aber mit Vorbehalt zu beurteilen, da sie mit Vergleichsgruppen von 1921 arbeitete, die allgemeine Akzeleration im Größenwachstum zwischen diesen Zeitpunkten also unberücksichtigt blieb.

BERENDT kam 1969 zu folgendem Ergebnis:

sigma-Bereich	Jungen	Mädchen	
-3	1,5 %	2 %	
-2	7,0 %	13 %	
+/-1	65,0 %	52 %	< insgesamt über 50 % im +1-sigma-Bereich
+2	15,0 %	23 %	
+3	10,0 %	10 %	
+4	1,5 %	0 %	

Sie fand also insgesamt wie wir eine Tendenz zur Übergrösse, die bei ihr durchschnittlich 1,5 cm beträgt und statistisch nicht signifikant ist.

Statistisch signifikant wurde in ihrer Arbeit die negative Korrelation zwischen Alter und Körpergröße, allerdings nur bei den Knaben, d.h., daß vor allem die 0 - 5-Jährigen zur Übergröße neigen.

Diese Ergebnisse sind den unseren sehr ähnlich. BERENDT (1969) fand zwar nur bei den Knaben in den jüngeren Jahrgängen ein signifikantes Ergebnis, während sich bei uns ein geschlechtsunabhängiges Ergebnis ergab, aber insgesamt ebenfalls bei den 0 - 5-Jährigen deutlichere Übergrößen als bei den älteren Kindern. Auch die allgemeine Größenverteilung entspricht in etwa der unseren.

CRAIG (1977) gibt bei seiner Studie in Glasgow eine Übergröße von 5 - 10 Percentilen an, ebenso POND in ihrer Studie in London (zitiert nach CRAIG, 1977). Auch HÜRTER (1977) beschreibt bei seinen Kindern durchschnittlich höhere Größen als bei normalen Kindern.

Wir können insgesamt die Beobachtung bestätigen, daß die diabetischen Kinder bei Erstmanifestation eher untergewichtig und eher größer als die Kinder ihrer Altersstufe sind.

3.8. Die Dauer der spezifischen Anamnese

Unter der Dauer der spezifischen Anamnese verstehen wir den Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von für den Diabetes mellitus spezifischen Symptomen (also Durst, Polydipsie, Polyurie, Leistungsabfall, Müdigkeit und Gewichtsabnahme) und dem Tag der Klinikaufnahme.

Die Zeit bis zur Klinikaufnahme ist sicherlich von vielen Faktoren abhängig, wie z.B. der Aufmerksamkeit der Eltern, dem Alter des Kindes, vorherigen Fehldiagnosen und ähnlichem. Wir meinen aber, daß die Manifestationsphase eine so typische Symptomatologie besitzt, daß diese auch in einer retrospektiven Studie genau genug erfaßt werden kann.

Eigene Ergebnisse

Die anamnestischen Angaben über den Zeitraum der Manifestationsphase fielen folgendermaßen aus:

Dauer der spezifischen Anamnese	Anzahl der Fälle in %
1 Woche	25
2 Wochen	35
3-4 Wochen	18,4
5-6 Wochen	13,3
7-11 Wochen	5,0
> 11 Wochen	3,3
	100 %

Zusammengefaßt heißt das, daß bei 60 % der Kinder die Diagnose innerhalb von zwei Wochen gestellt wurde. Bei 36,7 % der Kinder war die spezifische Anamnese zwischen 3 und 11 Wochen lang, bei 3,3 % länger als 11 Wochen. Einen sehr schleichenden Verlauf über ein halbes Jahr wiesen zwei Jungen von 6 und 11 Jahren auf. Die Symptome Durst, Polydipsie, Polyurie und später Gewichtsverlust hatten sich sehr langsam, anfangs fast unbemerkt entwickelt, ließen sich aber bis zu diesem Zeitraum zurückverfolgen. Es kam aber

erst nach sechs Monaten zur definitiven Diagnosestellung. Auf diese beiden Fälle werden wir weiter unten noch näher eingehen.

Diskussion

DRASH (1978) fand in 80 % seiner Fälle eine Anamnese, die bis zu drei Wochen lang war (bei uns war das bei 71,6 % der Kinder der Fall, also eine sehr vergleichbare Angabe).

CRAIG beschreibt 1977 seine Ergebnisse wie folgt: 25 % der Kinder hatten eine Anamnese von ≦ 2 Wochen, 52 % eine von 2 bis 6 Wochen und 23 % hatten eine Anamnese von mehr als 6 Wochen. Er zitiert eine Studie von POND, die fand, daß 20 % eine Anamnese von ≦ 2 Wochen, 60 % eine von 3 bis 6 Wochen und 20 % eine Anamnese von mehr als 6 Wochen aufwiesen.

Dazu unsere Zahlen im Vergleich:
Bei 60 % dauerte die Anamnese ≦ 2 Wochen,
bei 31,7 % drei bis sechs Wochen und
bei 8,3 % mehr als sechs Wochen.

Wir können also sagen, daß die Dauer der spezifischen Anamnese bei uns im Durchschnitt wesentlich kürzer ist als die bei CRAIG und POND.

GAMBLE et al. (1969) geben als durchschnittliche Anamnesendauer einen Monat an, der Streubereich geht bei ihnen von einer Woche bis zu zwei Monaten. Dieses Ergebnis ist dem unseren wieder sehr ähnlich, wir fanden einen Durchschnittswert von dreieinhalb Wochen, bei einem Streubereich zwischen einer Woche und 11 Wochen (wenn man die zwei Ausnahmen mit dem besonderen Verlauf von einem halben Jahr einmal unberücksichtigt läßt).

LUDVIGSSON et al. (1976) konnten bei 6,9 % ihrer Patienten die Diagnose Diabetes mellitus juvenilis durch eine Routineuntersuchung feststellen, also bevor sich spezifische Symptome entwickelt hatten. Das war bei uns bei keinem Kind der Fall, wird auch sonst in der Literatur als eine Seltenheit angesehen.

Bei den restlichen 93,1 % stellten sie eine durchschnitt-

liche Anamnesendauer von 20 Tagen fest (bei uns 25 Tage), eine Streuung von 2 bis 120 Tagen (bei uns eine Woche bis 182 Tage).

STRUWE (1974) gibt in seiner Studie über 682 Kinder an, daß bei 75 % seiner Kinder die Diagnose innerhalb eines Monats gestellt wurde (bei uns in 78,4 % der Fälle), bei 90 % der Kinder innerhalb von zwei Monaten (bei uns in 95 % der Fälle); dies sind Befunde, die denen von uns am nächsten kommen.

3.9. Die Befunde bei Klinikaufnahme

Wir werden im folgenden Teil zunächst die Befunde bei Klinikaufnahme beschreiben, darauf anhand der gefundenen Werte untersuchen, ob die Schwere der Entgleisung oder einzelne Parameter vom Geschlecht bzw. Alter der Patienten abhängig waren. Ergebnisse anderer Autoren sind wieder der Übersicht halber gleich bei den einzelnen Untersuchungen erörtert. Zum Teil fehlen vergleichbare Literaturangaben. Die Anzahl der Patienten ist aus den jeweiligen Tabellen und Abbildungen zu entnehmen.

Blutzucker

Bei der Aufnahme war die Höhe des Blutzuckers wie folgt:

Blutzucker mg/dl	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
100 - 200	8,1	3,0	13,8
201 - 300	24,2	30,3	17,3
301 - 400	14,5	12,1	17,3
401 - 500	14,5	15,2	13,8
501 - 600	12,8	12,1	13,8
601 - 700	8,1	6,1	10,3
701 - 800	3,2	3,0	3,4
801 - 900	6,5	6,1	6,9
901 -1250	8,1	12,1	3,4
	100 %	100 %	100 %

Der niedrigste Wert lag bei 100 mg/dl, der höchste Wert bei 1250 mg/dl, der Mittelwert bei 500 mg/dl.

LUDVIGSSON et al. (1977) fanden in ihrer Studie über 58 Patienten Blutzuckerwerte zwischen 76 mg/dl und 1201 mg/dl, im Mittel 423 mg/dl. Ihre Ergebnisse sind also den unseren sehr ähnlich.

Bei der Differenzierung zwischen Mädchen und Jungen konnten wir keine geschlechtsspezifischen Unterschiede finden.

Auch bei der Untersuchung, ob es größere altermäßige Un-

terschiede in der Blutzuckerhöhe gab, konnten wir keine statistische Signifikanz ermitteln. Die jüngeren Kinder wiesen aber eine leichte Tendenz zu höheren Werten auf. (Siehe Abb. 8 , S. 74)

Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin

Beim ersten, in der Klinik über 24 Stunden gesammelten Urin fanden wir folgende Verteilung der Höhe der Glucoseausscheidung bezogen auf das Körpergewicht der Patienten. Die Sammelperiode lag also schon im Zeitraum der beginnenden Insulinsubstitution.

g Glucose pro kg Körpergewicht	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
0,00 - 1,0	33,3	40,0	26,7
1,01 - 2,0	31,7	23,3	40,0
2,01 - 3,0	18,4	23,3	13,3
3,01 - 4,0	13,3	10,0	16,7
4,01 - 5,53	3,3	3,4	3,3
	100 %	100 %	100 %

Wie ersichtlich, ergaben sich keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Differenzen. Die Altersverteilung war gleichmäßig. (Siehe Abb. 9, S. 75)

Ketonurie

Die Prüfung auf Ketonkörper im Urin (ebenfalls der erste Sammelurin in der Klinik), die in unserer Klinik mit Hilfe des Acetests durchgeführt wurde, ergab:

Ketonkörper im Urin	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
negativ	24,5	32,0	17,8
schwach pos.	7,6	4,0	10,7
mittelstark	20,8	28,0	14,3
stark positiv	47,1	36,0	57,2
	100 %	100 %	100 %

Insgesamt trat also in 75,5 % der Fälle eine Ketonurie auf.

LUDVIGSSON et al. (1977) fanden in ihrer Studie über 58 Patienten eine Ketonurie in 86,2 % der Fälle. Bei einer anderen Untersuchung über 96 Patienten fanden LUDVIGSSON et al. (1976) eine Ketonurie in 85,4 % der Fälle.

Auch TATTERSALL et al. (1975) bestätigen, daß die meisten ihrer Patienten eine Ketonurie aufweisen, geben aber keine genauen Zahlen an.

Bei den Mädchen trat häufiger eine höhere Ketonurie auf als bei den Jungen, es ergab sich aber keine statistische Signifikanz. (Tab. 4)

Altersspezifische Unterschiede konnten wir nicht nachweisen.

	männl.	weibl.
negativ	8	5
schwach bis mittelstark	8	7
stark positiv	9	16

x = Geschlecht
y = Ketonkörper
n = 53 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 2,556; df = 2)

Tab. 4

Metabolische Azidose

Die metabolische Azidose haben wir wie folgt definiert:

keine metabolische Azidose: pH über 7,28 und negativer BE 0,0 bis 5,0
kompensierte met. Azidose: pH über 7,28 und negativer BE größer als 5,0
dekompensierte met. Azidose: pH 7,27 bis 7,13
ausgeprägte met. Azidose: pH kleiner als 7,13

Wir fanden bei Aufnahme:

metabolische Azidose	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
keine	44,0	28,0	60,0
kompensiert	40,0	52,0	28,0
dekompensiert	12,0	12,0	12,0
ausgeprägt	4,0	8,0	0,0
	100 %	100 %	100 %

Zusammengefaßt lag also bei 56 % der Kinder eine metabolische Azidose vor. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Geschlechtern. Die Jungen neigten wesentlich häufiger zu einer Azidose als die Mädchen (Tab. 5).

	männl.	weibl.
keine Azidose	7	15
Azidose	18	10

x = Geschlecht
y = metabolische Azidose
n = 50 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2 = 5,187$; $df = 1$)

Tab. 5

Bei der Prüfung auf Abhängigkeit vom Alter fanden wir zwar keine Signifikanz, aber ein deutliches Überwiegen der jüngeren Kinder in den Gruppen mit metabolischer Azidose (kompensierte und dekompensierte) (Tab. 6).

	0 - 6	7 - 14
keine Azidose	11	10
Azidose	19	9

x = Alter in Jahren
y = metabolische Azidose
n = 49 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 1,210; df = 1)

Tab. 6

HÜRTER (1977) fand in 20 % der Fälle eine Azidose (wobei wir seine genaue Definition nicht kennen), DRASH (1978) eine schwere Azidose in 15 % und LUDVIGSSON et al. (1977) in ihrer Studie über 58 Patienten in 15,5 % der Fälle ebenfalls eine schwere Azidose.

Fassen wir bei unserer Erhebung die dekompensierten und die ausgeprägten Azidosen zu "schweren Azidosen" zusammen, so sind unsere Ergebnisse mit den beschriebenen aus der Literatur wohl nahezu identisch.

Bewußtsein

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme fand sich eine Bewußtseinstrübung in 15,6 % der Fälle, ein Koma in 11 %, wobei wir unter Koma die klinischen Befundbeschreibungen Präkoma und Koma zusammenfassen und keine streng neurologische Definition zugrundelegen. Ohne Bewußtseinsstörung waren 73,5 % der Patienten.

Geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich nicht.

Bewußtseinsstörung	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
keine	73,5	70,6	76,7
Bewußtseinstrübung	15,6	17,6	13,3
Koma	10,9	11,8	10,0
	100 %	100 %	100 %

Die Altersunterschiede waren statistisch nicht signifi-

kant. Es bestand aber eine Tendenz zu häufigeren Bewußtseinsstörungen in den jüngeren Lebensjahren, v.a. im ersten und zweiten Lebensjahr (Tab. 7).

	0 - 6	7 - 14
keine	26	21
Trübung und Koma	13	4

x = Alter in Jahren
y = Bewußtseinsstörung
n = 64 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 2,344; df = 1)

Tab. 7

Dies stimmt mit STRUWE (1970) überein, der eine kontinuierliche Abnahme der Bewußtseinsstörungen mit steigendem Lebensalter fand, einen Gipfel im ersten und zweiten Lebensjahr. Insgesamt gibt er ein Koma in 11,9 % der Fälle an. DRASH (1978) beschreibt ein Koma bei 15 % seiner Patienten, bei LUDVIGSSON et al. (1976) trat in ihrer Studie über 96 Patienten kein einziges Koma auf, in der Studie von LUDVIGSSON et al. (1977) über 58 Patienten ebenfalls kein Koma, aber Bewußtseinstrübungen bei 15,5 % der Patienten.

Hämatokrit

Als Laborparameter für das Ausmaß der Exsikkose verwendeten wir den Hämatokrit in % von dem für das jeweilige Alter geltenden Normwert (= 100 %).

Hämatokrit in % der Norm	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
84 - 100	24,5	17,2	33,3
101 - 110	34,0	34,5	33,3
111 - 120	26,4	34,5	16,7
121 - 135	15,1	13,8	16,7
	100 %	100 %	100 %

Es ergab sich eine leichte, nicht signifikante häufigere Exsikkose bei den Jungen. Entgegen unserer Hypothese, daß die jüngeren Kinder eher eine Exsikkose aufweisen würden, ließ sich eine vollständig gleichmäßige Altersverteilung ermitteln. (Siehe Abb. 10, S. 76)

Triglyceride/Cholesterin

Die Triglyceridkonzentration wurde nur bei 17 Patienten bestimmt, die des Cholesterins bei 19 Patienten. Oberhalb des für das jeweilige Alter geltenden Normalwertes lagen jeweils 5 Patienten. Nur ein Junge von vier Jahren war mit beiden Werten außerhalb des Normbereichs.

Die höchste Triglyceridkonzentration war 438 mg/dl bei einem 13-jährigen Mädchen, das Alter der anderen war 4, 7, 5 und 7 Jahre.

Beim Cholesterin lag der höchste Wert bei 513 mg/dl bei einem 5-jährigen Knaben. Das Alter der anderen Kinder, deren Werte zu hoch waren, betrug 1, 4, 5 und 13 Jahre.

Die Anzahl der Fälle war zu klein, um eine statistische Auswertung vorzunehmen.

Harnstoff

Die Harnstoffkonzentration lag bei 38,9 % aller Mädchen und bei 47,6 % aller Jungen, insgesamt in 43,6 % der Fälle oberhalb der Normgrenze von 32 mg/dl. Es ergaben sich keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede. Die beiden höchsten Werte lagen bei 190 und 124 mg/dl.

Zusammenfassung der erhobenen Befunde

Zur Übersicht haben wir noch einmal alle Befunde in einer Tabelle zusammengefaßt.

Bezüglich einer geschlechtsspezifischen Differenz ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der metabolischen

Azidose (kompensierte und dekompensierte zusammengefaßt), die bei den Jungen häufiger anzutreffen war, als bei den Mädchen. Ebenfalls häufiger, aber nicht signifikant, trat bei den Jungen eine Bewußtseinsstörung und eine Exsikkose auf. Die Mädchen neigten häufiger zu einer Ketonurie und zeigten eine leichte Tendenz zu einer höheren Glucoseausscheidung.

Bei den jüngeren Kindern fanden wir häufiger eine metabolische Azidose und eine Bewußtseinsstörung. Beides war aber nicht signifikant. Sie zeigten keine höhere Exsikkoseneigung als andere Altersstufen.

		Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
Blutzucker mg/dl	100 - 300	32,3	33,3	31,1
	301 - 700	49,9	45,5	55,2
	701 -1250	17,8	21,2	13,7
24-Stunden-Glucoseausscheidung g/kg KG	0,00-1,0	33,3	40,0	26,7
	1,01-3,0	50,1	46,6	53,3
	3,01-5,53	16,6	13,4	20,0
Ketonurie	keine	24,5	32,0	17,8
	vorhanden	75,5	68,0	82,2
metabolische Azidose	keine	44,0	28,0	60,0
	kompensiert	40,0	52,0	28,0
	dekompens.	16,0	20,0	12,0
Bewußtseinsstörung	keine	73,5	70,6	76,7
	Trübung	15,6	17,6	13,3
	Koma	10,9	11,8	10,0
Hämatokrit in % der Norm	84 - 110 %	58,5	51,7	66,6
	111 - 120 %	26,4	34,5	16,7
	121 - 135 %	15,1	13,8	16,7
Triglyceride	in d. Norm	70,6	77,8	62,5
	außerhalb	29,4	22,2	37,5
Cholesterin	in d. Norm	73,7	66,7	85,7
	außerhalb	26,3	33,3	14,3
Harnstoff	in d. Norm	56,4	52,4	61,1
	außerhalb	43,6	47,6	38,9

3.10. Zusammenhänge zwischen den Aufnahmebefunden

Immer wieder erhob sich in der klinischen Praxis die Frage nach den Zusammenhängen zwischen den einzelnen klinisch-chemischen Parametern wie z.B. Blutzucker und Ketonurie zu klinischen Befunden wie z.B. der Bewußtseinsstörung bei der Aufnahme. Wir haben deshalb versucht, diese Abhängigkeiten genauer festzustellen.

In den einzelnen Kontingenztafeln sind die verschiedenen Parameter in größere Gruppen eingeteilt, da die Besetzung der einzelnen Felder sonst für eine statistische Auswertung zu klein werden würde. Die jeweilige Einteilung ist aus den Tafeln zu entnehmen.

Eigene Ergebnisse

Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen Blutzucker und dem Grad der metabolischen Azidose ergab sich ein signifikantes Ergebnis bei $p < 0{,}05$, d.h. je höher die Blutzuckerkonzentration war, desto häufiger und schwerer war die metabolische Azidose (Tab. 8).

	100-400	401-800	801-1300
keine Azidose	12	8	1
Azidose	8	12	8

x = Blutzucker mg/dl
y = metabolische Azidose
n = 49 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}05$ ($X^2 = 6{,}170$; df = 2)

Tab. 8

Hochsignifikant ($p < 0{,}001$) war der Zusammenhang zwischen Blutzuckerhöhe und den Bewußtseinsstörungen, welche bei höheren Blutzuckerkonzentrationen häufiger und schwerer waren. Nur zwei von 29 Patienten mit einem Blutzucker unter 400 mg/dl wiesen eine Bewußtseinstrübung auf, nur ein

Patient hatte ein Koma (Tab. 9).

	100-400	401-800	801-1300
keine	26	17	2
Trübung u. Koma	3	7	7

x = Blutzucker mg/dl
y = Bewußtseinsstörung
n = 62 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}001$ ($X^2 = 15{,}71$; df = 2)

Tab. 9

Die Blutzuckerkonzentration war signifikant positiv mit der Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin verknüpft, die Schwere der Ketonurie war in allen Blutzuckergruppen gleichmäßig verteilt. Die Häufigkeit und Schwere der Ketonurie stieg also nicht mit steigender Blutzuckerhöhe. (Tab. 10)

	100-500	501-1250
negativ	9	3
schwach und mittelstark positiv	8	7
stark positiv	16	9

x = Blutzucker mg/dl
y = Ketonkörper im Urin
n = 52 Patienten

nicht signifikant ($X^2 = 1{,}355$; df = 2)

Tab. 10

Obwohl die Blutzuckerkonzentration positiv mit der Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin korreliert war, waren sämtliche Korrelationen zwischen Glucoseausscheidung auf der einen Seite und Hämatokrit, metabolischer Azidose, Bewußtseinsstörungen und Ketonurie auf der anderen Seite negativ. Es ergaben sich keine Abhängigkeiten. Das könnte teilweise daran liegen, daß die Patienten während des ersten Sammelurins schon therapiert wurden. Trotzdem scheint

uns dieses Ergebnis aber bemerkenswert zu sein.

Der Zusammenhang zwischen metabolischer Azidose und Bewußtseinsstörungen war noch bei $p < 0{,}001$ hochsignifikant, die Bewußtseinsstörungen waren also beim Bestehen einer metabolischen Azidose häufiger (Tab. 11).

	keine Azidose	Azidose
keine	20	13
Trübung und Koma	1	15

x = metabolische Azidose
y = Bewußtseinsstörung
n = 49 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}001$ ($X^2 = 12{,}97$; df = 1)

Tab. 11

Signifikant häufiger ($p < 0{,}05$) lag eine Ketonurie vor sowohl wenn eine metabolische Azidose als auch wenn eine Bewußtseinsstörung bestand (Tab. 12 und 13).

	keine Azidose	Azidose
negativ und schwach positiv	9	2
mittelstark u. stark positiv	12	20

x = metabolische Azidose
y = Ketonkörper im Urin
n = 43 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}05$ ($X^2 = 6{,}434$; df = 1)

Tab. 12

	keine	Trübung u. Koma
negativ und schwach positiv	16	1
mittelstark u. stark positiv	26	10

x = Bewußtseinsstörung
y = Ketonkörper im Urin
n = 53 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}05$ ($X^2 = 3{,}366$; df = 1)

Tab. 13

Eine vollständig gleichmäßige Verteilung der Ketonurie ergab sich zu den verschiedenen Hämatokritgruppen.

Die Höhe des Hämatokrits hing, wie schon beschrieben, sehr eng mit der Blutzuckerkonzentration zusammen, gleichfalls hochsignifikant war der Zusammenhang zur metabolischen Azidose ($p < 0{,}005$) und den Bewußtseinsstörungen ($p < 0{,}005$), die jeweils häufiger und schwerer waren, wenn eine Exsikkose vorlag (Tab. 14 und 15).

	85-100	101-115	116-135
keine	5	13	1
Azidose	6	5	12

x = Hämatokrit in % der Norm

y = metabolische Azidose

n = 42 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}005$ ($X^2 = 12{,}67$; df = 2)

Tab. 14

	80-100	101-115	116-135
keine	10	23	5
Trübung u. Koma	3	3	8

x = Hämatokrit in % der Norm

y = Bewußtseinsstörung

n = 52 Patienten

signifikant bei $p < 0{,}005$ ($X^2 = 11{,}14$; df = 2)

Tab. 15

Die metabolische Azidose und die Bewußtseinsstörungen waren nicht signifikant zu der Harnstoffkonzentration verknüpft, aber eine Tendenz zu häufigeren Azidosen und Bewußtseinsstörungen bei den Kindern mit Harnstoffwerten oberhalb der Norm ließ sich durchaus erkennen (Tab. 16 und Tab. 17).

	bis 40	>40
keine	11	3
Azidose	13	10

x = Harnstoff mg/dl
y = metabolische Azidose
n = 37 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 1,855; df = 1)

Tab. 16

	bis 40	>40
keine	19	6
Trübung u. Koma	7	7

x = Harnstoff mg/dl
y = Bewußtseinsstörung
n = 39 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 2,725; df = 1)

Tab. 17

Diskussion

ALBERTI stellte 1977 fest, daß zwischen der Höhe des Blutzuckers und dem Grad der Bewußtseinsstörung eher ein loser Zusammenhang besteht, und daß die vielen Ausnahmen implizieren, daß noch andere Faktoren für eine Bewußtseinsstörung verantwortlich sein müssen. Noch weniger korreliert fand er den Bewußtseinszustand mit der Konzentration der Ketonkörper, den Elektrolyten oder dem Ausmaß der metabolischen Azidose. Er stimmt überein mit FULOP et al. (1973), daß die beste Korrelation die des Bewußtseinszustandes mit der Plasmaosmolarität ist, also mit dem Ausmaß der Exsikkose. Alle bewußtseinsgestörten Patienten hatten in ihrer Studie (diese ist nicht begrenzt auf Typ I Diabetes mellitus) eine Plasma-Osmolarität von über 340 mosmol/l. Keine Korrelation fanden sie zwischen Blut-pH und Bewußtseinszustand, aber - wie ALBERTI - eine lose Korrelation zur Blutzuckerkonzentration. Sie stellten aber zwischen diesen beiden Gruppen erhebliche Überlappungen fest.

In unseren Ergebnissen korrelierte der Bewußtseinszu-

stand am besten mit der Höhe der Blutzuckerkonzentration und dem Ausmaß der metabolischen Azidose. Aber auch der Hämatokrit war hochsignifikant mit den Bewußtseinsstörungen korreliert. Ebenfalls signifikant, aber nicht so eng war der Zusammenhang zur Ketonurie. Wir kommen hiermit zu etwas anderen Ergebnissen als ALBERTI und FULOP et al.

3.11. Beziehungen zwischen der Dauer der spezifischen Anamnese und den Aufnahmebefunden

Wir haben versucht herauszufinden, ob die Dauer der Manifestationsphase Aussagen über die Schwere der Stoffwechselentgleisung bei Klinikaufnahme zuläßt; ob also eine positive Korrelation zwischen Länge der Manifestationsphase und Ausmaß der Stoffwechselentgleisung (geprüft anhand der vorher beschriebenen Parameter) bei Aufnahme bestand. Außerdem prüften wir, ob es geschlechts- und altersspezifische Unterschiede gab.

Eigene Ergebnisse

Die Geschlechtsverteilung ließ keinerlei Unterschiede bezüglich der Dauer der spezifischen Anamnese zwischen Mädchen und Jungen erkennen. Bei der Altersverteilung konnten wir zwar keine statistische Signifikanz ermitteln, aber die jüngeren Kinder zeigten eine relativ deutliche Tendenz zu kürzeren Anamnesen (Tab. 18).

	0 - 6	7 - 14
1 - 2	25	11
3 -26	11	13

x = Alter in Jahren
y = Dauer der spezifischen Anamnese in Wochen
n = 60 Patienten

nicht signifikant (X^2 = 3,343; df = 1)

Tab. 18

Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen der Dauer der spezifischen Anamnese und der Blutzuckerkonzentration bei Aufnahme ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$): je kürzer die spezifische Anamnese war, desto höher war der Blutzucker bei Aufnahme. Nur vier Patienten mit einer Anamnese, die länger als zwei Wochen war, hatten einen Blutzuckerwert über 500 mg/dl (dagegen 20 Patienten

mit einer Anamnese von ein bis zwei Wochen). (Tab. 19)

	100-400	401-800	801-1300
1-2	13	15	8
3-36	15	7	1

x = Blutzucker mg/dl
y = Dauer der spezifischen Anamnese in Wochen
n = 59 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2 = 5,919$; df = 2)

Tab. 19

In Bezug auf die metabolische Azidose ergab sich kein positiver Zusammenhang, bezüglich der Bewußtseinsstörungen fanden wir zwar keine Signifikanz, aber eine leichte Tendenz zu schwereren und häufigeren Bewußtseinsstörungen bei den Kindern mit einer kurzen Anamnese. Nur ein Patient mit einer Anamnese von mehr als 2 Wochen kam im Koma zur Aufnahme. Die Bewußtseinstrübungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. (Tab. 20)

	1 - 2	3 - 26
keine	24	19
Trübung und Koma	12	5

x = Dauer der spezifischen Anamnese in Wochen
y = Bewußtseinsstörung
n = 60 Patienten

nicht signifikant ($X^2 = 1,108$; df = 1)

Tab. 20

Einen Hämatokrit von mehr als 115 % des jeweiligen Normwerts (Normwert = 100 %), also eine Exsikkose, wiesen 31 % der Kinder mit einer Anamnese von 1 bis 2 Wochen auf, nur 15 % der Kinder mit einer längeren Anamnese. Signifikant war dieses Ergebnis nicht.

Ein Harnstoffwert oberhalb der Norm, ebenfalls ein Zeichen der Exsikkose, war bei 45,5 % der Kinder mit kur-

zer, bei 12,5 % der Kinder mit langer Anamnese nachzuweisen. Dieser Zusammenhang war bei $p < 0,05$ signifikant. (Tab. 21)

	bis 40	>40
1 - 2	12	10
3 - 26	14	2

x = Harnstoff mg/dl
y = Dauer der spezifischen Anamnese in Wochen
n = 38 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2 = 4,656$; df = 1)

Tab. 21

Die Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin bezogen auf das Körpergewicht war vollständig gleichverteilt in beiden Gruppen, eine Ketonurie war häufiger bei den Kindern mit kurzen Anamnesen, ein Ergebnis, das die Signifikanzschwelle bei p = 0,05 aber nicht erreichte (Tab. 22).

	1-2	3-26
negativ	5	7
schwach und mittelstark positiv	11	3
stark positiv	13	11

x = Dauer der spezifischen Anamnese in Wochen
y = Ketonkörper im Urin
n = 50 Patienten

nicht signifikant ($X^2 = 3,879$; df = 2)

Tab. 22

Beide Gruppen unterschieden sich nicht in bezug auf die Häufigkeit von bestehenden infektiösen Zweiterkrankungen bei Klinikaufnahme.

Zusammenfassend kommen wir damit zu dem Ergebnis, daß die Stoffwechselentgleisung bei Klinikaufnahme umso schwerer ist, je kürzer die Dauer der spezifischen Anamnese ist. Es ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergeb-

nis zur Blutzucker- und Harnstoffkonzentration, die anderen obengenannten Zusammenhänge waren nicht signifikant. Immerhin wiesen Kinder mit einer kurzen Anamnese in bezug auf die Häufigkeit eines Komas, einer Ketonurie und einer Exsikkose ebenfalls eine Tendenz zu höheren Werten auf.

Jüngere Kinder neigen offensichtlich eher zu dieser akut sich manifestierenden Verlaufsform des Diabetes mellitus als die älteren.

Diskussion

STRUWE beschreibt 1974 in seiner Studie über den Typ I Diabetes mellitus bei 1067 Kindern anhand von klinischen und anamnestischen, jedoch nicht laborchemischen Kriterien drei verschiedene Verlaufsformen dieser Erkrankung:

a) einen rapiden Typ (in 4 % der Fälle auftretend), der binnen 24 - 48 Stunden aus völliger Gesundheit heraus zum Koma diabeticum führt. Meist sind Kinder im Kleinkindesalter betroffen. Praktisch alle kommen im Präkoma/Koma in die Klinik.

b) einen intermediären Typ (90 % der Kinder), bei dem die Dauer der spezifischen Anamnese 2 bis 4 Wochen, höchstens 8 Wochen beträgt und der in allen Altersstufen auftritt. Bei dieser Verlaufsform kommen 34 % der Kinder im Koma diabeticum zur Aufnahme, 47 % der Kinder haben an Gewicht verloren.

c) einen protrahierten Typ (in 6 % der Fälle auftretend), der durch einen schleichenden Verlauf gekennzeichnet ist und bei dem man bis zu 6 Monaten vorher eine typische Anamnese erheben kann. Ein Gewichtsverlust tritt in 60 % der Fälle auf, 19 % kommen im Koma in die Klinik. Dieser Typ findet sich vor allem bei älteren Kindern.

Zusammengefaßt darf nach STRUWE folgendes festgehalten werden:

- Je jünger der Patient ist, desto kürzer ist die spezi-

fische Anamnese.

- Je kürzer die spezifische Anamnese ist, desto häufiger sind gravierende Stoffwechseldekompensationen.

Genaue Angaben über die anderen Stoffwechselparameter ausser dem Koma und dem Gewichtsverlust gibt STRUWE leider nicht an.

Die drei von STRUWE beschriebenen Verlaufsformen lassen sich bei uns nur tendenziell abgrenzen:

In rund 78 % unserer Fälle betrug die Manifestationsdauer bis 4 Wochen (95 % bis 8 Wochen) (bei STRUWE 90 %), sie wären also dem Intermediärtyp von STRUWE zuzuordnen, wobei zwei Drittel dieser Kinder eine Manifestationsdauer von zwei Wochen und weniger hatten. Daß ein Drittel dieser Gruppe im Koma/Präkoma zur Aufnahme kam, findet sich bei uns nicht (wie überhaupt STRUWE im Vergleich zur Literatur eine außergewöhnlich hohe Komafrequenz mitteilt).

Die statistisch signifikant nachgewiesene oder tendenziell vorhandene negative Korrelation zwischen der Dauer der spezifischen Anamnese und dem Ausmaß der Stoffwechseldekompensation bestätigt wohl STRUWES Annahme, daß ein von ihm so genannter rapider Typ existiert: auch die von uns festgestellte Neigung der jüngeren Kinder zu kürzeren Anamnesen weist darauf hin.

Schließlich fanden wir zwei Patienten, deren spezifische Anamnese ein halbes Jahr betrug und die wir gut in STRUWES protrahierten Typ einordnen können. Keiner der beiden hatte eine Bewußtseinsstörung, einer eine kompensierte metabolische Azidose, bei beiden war keine Exsikkose nachzuweisen, mit ihrem Gewicht lagen beide zwischen der 3. und 50. Percentile.

Diese beiden Patienten heben sich von der übrigen Gruppe mit ihrem Verlauf deutlich ab. Offensichtlich manifestiert sich die Krankheit hier eher chronisch, sehr langsam fortschreitend, ohne daß es in dieser Anfangsphase zu einer schweren Stoffwechseldekompensation kommt, also fast vergleichbar mit dem Typ II Diabetes mellitus.

3.12. Therapie

Eigene Ergebnisse

Insulin

Außer zwei Patienten, die kein Insulin erhielten und nur mit einer Diät einstellbar waren (ein 4-jähriges Mädchen und ein 9-jähriger Junge), wurden alle Patienten bei Entlassung endgültig auf ein Insulinpräparat vom Verzögerungstyp eingestellt.

66,7 % der Kinder erhielten ein Langzeitinsulin (Monotard oder Novolente: Wirkungsdauer 18 - 24 Stunden), das einmal täglich injiziert wurde. 19 % der Kinder erhielten ein Intermediärmischinsulin (Rapitard: Wirkungsdauer 14 - 18 Stunden, Comb-Insulin CR oder CS: Wirkungsdauer 9 - 14 Stunden), wobei Rapitard bis auf eine Ausnahme ebenfalls einmal täglich injiziert wurde, während Comb-Insulin CR und CS meist auf zwei Dosen verteilt wurde.

Insgesamt wurde nur bei 9,4 % der Kinder zweimal täglich Insulin injiziert. Die Patienten mit zwei Injektionen pro Tag waren 0, 1, 3, 12, 13 und 14 Jahre alt, davon drei Mädchen und drei Jungen. Alle lagen mit ihrer Insulindosis im für das jeweilige Alter höchsten Bereich. Die Verteilung der Dosis war im allgemeinen ungefähr 2/3 morgens und 1/3 abends.

Die Insulindosierung (tägliche Gesamtdosis), gemessen in Internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht, war wie folgt verteilt:

Insulindosis IE/kg KG	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
0	3,2	3,0	3,3
0,1 - 0,2	25,4	30,3	20,0
0,21 - 0,3	23,8	33,3	13,3
0,31 - 0,4	12,7	9,1	16,7
0,41 - 0,6	19,0	9,1	30,0
0,61 - 1,0	11,1	9,1	13,3
1,01 - 1,23	4,8	6,1	3,4
	100 %	100 %	100 %

Die durchschnittliche Insulindosis betrug 0,37 IE/kg Körpergewicht. Es erhielten insgesamt 71,4 % der Kinder 0,5 IE/kg KG und weniger, 23,8 % zwischen 0,5 und 1,0 IE/kg KG und nur 4,8 % erhielten 1,0 IE/kg KG und mehr. Die höchste Dosis von 1,23 IE/kg KG bekam ein einjähriges Mädchen.

Wenn man als Definition der Remissionsphase zugrundelegt, daß alle die Kinder als in der Remission befindlich gelten, die 0,5 IE/kg KG und weniger Insulin erhalten, so kamen bei unserer Untersuchung also 71,4 % aller Patienten in eine Remissionsphase. Bei den Mädchen lag die Insulindosis um durchschnittlich 0,08 IE/kg KG höher als bei den Jungen, dies ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die jüngeren Kinder erhielten signifikant höhere Insulindosen (immer bezogen auf das jeweilige Körpergewicht des Patienten) als die älteren Kinder (siehe Abb. 11, S.76).

Diät

Alle Kinder bekamen eine Diät verordnet, die sich aus 50 % Kohlenhydraten, 30 % Fett und 20 % Eiweiß aufbaute. Bei den Kindern der früheren Jahrgänge war nur die Kohlenhydratmenge vorgeschrieben.
Die Kalorienmenge wurde wie folgt berechnet:

Alter	Gewicht	Joule pro kg/KG	Gesamt-Joule	(Gesamt-Cal.)
1	10 kg	356 Joule	4184 Joule	(1000 Cal)
2	13 kg	356 Joule	4184 Joule	(1000 Cal)
3	14 kg	314 Joule	4602 Joule	(1100 Cal)
4	16 kg	314 Joule	5021 Joule	(1200 Cal)
5	18 kg	272 Joule	5439 Joule	(1300 Cal)
6	21 kg	272 Joule	5858 Joule	(1400 Cal)
7	23 kg	251 Joule	6276 Joule	(1500 Cal)
8	26 kg	251 Joule	6694 Joule	(1600 Cal)
9	29 kg	230 Joule	7113 Joule	(1700 Cal)
10	32 kg	230 Joule	7531 Joule	(1800 Cal)
11	35 kg	209 Joule	7950 Joule	(1900 Cal)
12	39 kg	209 Joule	8368 Joule	(2000 Cal)

Alter	Gewicht	Joule pro kg/KG	Gesamt-Joule	(Gesamt-Cal.)
13	44 kg	209 Joule	9205 Joule	(2200 Cal)
14	50 kg	188 Joule	9623 Joule	(2300 Cal)
15	55 kg	188 Joule	10042 Joule	(2400 Cal)

Untergewichtige Kinder bekamen etwas mehr Kalorien verordnet, als für das jeweilige Alter vorgeschrieben ist.

Die Nahrung wurde auf 6 Mahlzeiten verteilt.
Die jüngeren Kinder bekamen signifikant höhere Kohlenhydratmengen (bezogen auf das jeweilige Körpergewicht) als die älteren Kinder (siehe Abb. 12, S. 77).

Diskussion

Die Kalorienmenge wird in der Literatur allgemein angegeben mit: 1000 Kal + 100 Kal für jedes Lebensjahr.

Die Zusammensetzung der Nahrung schwankt zwischen 40 - 55 % Kohlenhydrate, 30 - 40 % Fett und 10 - 20 % Eiweiß. (MAC ARTHUR et al, 1976; DRASH, 1978; PETERSEN et al, 1978; STRUWE, 1974; HÜRTER, 1977)

Bei allen Autoren findet sich eine Verteilung der Nahrung auf 6 Mahlzeiten.

Die durchschnittliche Insulindosierung bei Entlassung nach der Erstmanifestation gibt DRASH (1978) mit 0,75 IE/kg Körpergewicht an, WEIL (1968) mit allgemein unter 0,5 IE/kg Körpergewicht.

BERENDT (1969) fand einen Mittelwert von 0,65 IE/kg KG. Sie stellt wie wir einen höheren Insulinbedarf bei den Mädchen fest, der um 0,1 - 0,2 IE/kg KG höher als bei den Jungen liegt. Dieser Unterschied war vor allem in der Pubertät deutlich, insgesamt aber wie bei uns statistisch nicht signifikant.

Der durchschnittliche Insulinbedarf war in unserer Untersuchung also niedriger als in der erwähnten Literatur.

Die Auffassungen über die Insulintherapie haben sich seit 1965, wo unsere Untersuchung beginnt, immer wieder gewandelt, so auch bei uns. In den früheren Jahren wurden mehr Langzeitinsuline verordnet, später eher Intermediär-

mischinsuline. Selbst während der Remissionsperiode wird heute meist zweimal täglich Insulin injiziert. Insgesamt hätten dieselben Kinder heute auch sicherlich durchschnittlich höhere Insulindosen erhalten, da man heute eine strengere Stoffwechseleinstellung anstrebt.

3.13. Die Befunde bei Entlassung

Eigene Ergebnisse

Für die Beurteilung der Stoffwechselsituation bei der Klinikentlassung standen uns zwei Parameter zur Verfügung:

a) die Höhe der Glucoseausscheidung im über 24 Stunden gesammelten Urin am Tag vor Entlassung, bezogen auf das Körpergewicht des Patienten,

b) der relative Kohlenhydratverlust in Prozent, d.h. wieviel Prozent der in der Diät verordneten Kohlenhydratmenge durch den Urin wieder ausgeschieden wird. Verwendet wurde dazu ebenfalls die Glucoseausscheidung im über 24 Stunden gesammelten Urin am Tag vor Entlassung. Die Berechnungsformel heißt also:

$$\text{Relativer Kohlenhydratverlust} = \frac{\text{g Glucoseausscheidung x 100}}{\text{g Kohlenhydratzufuhr}}$$

Wir kamen zu folgendem Ergebnis:

Glucoseausscheidung in g	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
0,0 - 2	10,2	12,9	7,1
2,1 - 5	13,6	16,1	10,7
5,1 - 10	22,0	12,9	32,2
10,1 - 15	16,9	22,6	10,7
15,1 - 20	13,6	19,3	7,1
20,1 - 25	18,6	9,7	28,6
25,1 - 60	5,1	6,5	3,6
	100 %	100 %	100 %

Mittelwert: 12,9 g

Glucoseausscheidung in g/kg KG	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
0 - 0,2	18,6	22,6	14,3
0,21 - 0,4	27,1	22,6	32,1
0,41 - 0,6	15,2	16,1	14,3
0,61 - 0,8	13,6	16,1	10,7
0,81 - 1,2	11,9	6,5	17,9
1,21 - 2,2	13,6	16,1	10,7
	100 %	100 %	100 %

Mittelwert: 0,6 g/kg Körpergewicht

Relativer Kohlenhydratverlust in %	Anzahl der Fälle in %	% männl.	% weibl.
0,0 - 2	16,4	16,7	16,0
2,1 - 4	16,4	16,7	16,0
4,1 - 6	25,4	30,0	20,0
6,1 - 10	18,2	16,6	20,0
10,1 - 14	16,4	10,0	24,0
14,1 - 18,1	7,2	10,0	4,0
	100 %	100 %	100 %

Mittelwert: 6,6 %

Bei der getrennten Betrachtung von Mädchen und Jungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Mädchen neigten aber zu geringfügig höheren Werten.

Bei der Altersverteilung fiel auf, daß die jüngeren Kinder höhere Glucoseausscheidungen aufwiesen, der relative Kohlenhydratverlust war ebenfalls höher. Beides war statistisch nicht signifikant. (Siehe Abb. 13 und 14, S.78 u. 79)

Wir haben uns die Frage gestellt, inwieweit die Schwere der anfänglichen Stoffwechselentgleisung bei Klinikaufnahme noch die Einstellungsqualität bei Entlassung beeinflußt. Dazu haben wir die Aufnahmebefunde von Blutzucker, metabolischer Azidose und Bewußtseinsstörung mit den Entlassungsbefunden Glucoseausscheidung und relativer Kohlenhydratverlust jeweils miteinander korreliert.

Bei keiner der Prüfungen auf einen Zusammenhang ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis, d.h. die anfängliche Stoffwechselentgleisung zeigte keinen Einfluß auf die Einstellungsqualität bei Entlassung.

Diskussion

Die Kriterien, nach denen die Einstellungsqualität beurteilt wird, sind bei den verschiedenen Autoren unterschiedlich.

HÜRTER bezeichnet 1977 die Einstellung als gut, wenn der relative Kohlenhydratverlust 2 bis 5 % beträgt, als befriedigend zwischen 5 - 10 % und als ungenügend, wenn er größer ist als 10 %. Bei uns würden nach seinen Kriterien 43,6 % der Kinder gut, 32,8 % befriedigend und 23,6 % ungenügend eingestellt sein.

DRASH (1978) will bei seinen Kindern einen relativen Kohlenhydratverlust von weniger als 7 % erreichen. Bis zu 7 % bezeichnet er die Einstellung als gut. Nach seinem Maßstab wären 60 % unserer Kinder bei Entlassung gut eingestellt.

Insgesamt beschreiben alle Autoren, daß sie die jüngeren Kinder nicht so streng einstellen, d.h. man nimmt höhere Glucoseausscheidungen in Kauf, um die Gefahr von Hypoglycämien zu verringern. Dies ist ja auch in unserer Untersuchung der Fall.

Die Auffassung über den Zusammenhang zwischen Einstellungsqualität und dem Auftreten von Mikroangiopathien hat sich in den letzten Jahren jedoch gewandelt (früher nahm man im allgemeinen höhere Glucoseausscheidungen in Kauf).

Neuere Untersuchungen (epidemiologische, Fluoreszenzangiographie des Augenhintergrunds) haben den Zusammenhang zwischen Güte der Stoffwechsellage und Auftreten und Umfang der Mikroangiopathie sehr wahrscheinlich gemacht, wenn auch noch nicht bewiesen (BENNETT et al, 1976; CAHILL et al, 1976; DRASH, 1976; JARRETT et al, 1976; KEEN et al, 1979; JOB et al, 1976; TSCHOBROUTSKY, 1978).

Deswegen ist man von dem Prinzip der sogenannten Sicher-

heitsglucosurie abgekommen und versucht nun eine Einstellung nach dem Prinzip "so normal wie möglich". Auch wir handeln seit vier Jahren so und bemühen uns mindestens Zuckerfreiheit im Urin zu erreichen. Ob die bisher benutzten klinisch-chemischen Beurteilungskriterien für ein solches "strenges" Regime ausreichend sind, muß bezweifelt werden (NOTHJUNGE, 1981).

3.14. Der Einfluß von bestehenden infektiösen Zweiterkrankungen auf die Aufnahme- und Entlassungsbefunde sowie auf den Insulinbedarf

Es ist bekannt, daß Infektionskrankheiten bei Kindern mit bestehendem Diabetes mellitus häufig zu Stoffwechselentgleisungen führen und es bei einer Infektion schwierig ist, eine akzeptable Einstellungsqualität aufrechtzuerhalten.

Deswegen wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten mit infektiöser Zweiterkrankung bei Manifestation und solche ohne. Beide Gruppen wurden in bezug auf klinisch chemische Parameter bei Manifestation und die Stoffwechselqualität bei Entlassung sowie in bezug auf den Insulinbedarf verglichen.

Wir fanden statistisch signifikant ($p < 0,05$) höhere Blutzuckerwerte bei den Kindern mit einer zusätzlichen Infektion, ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) höhere Glucoseausscheidungen pro kg Körpergewicht im ersten Sammelurin (Tab. 23 und 24).

	100-400	401-800	801-1250
ohne Infektion	16	16	2
mit Infektion	13	7	7

x=Blutzucker mg/dl
y=Infektion bei Manifestation
n=62 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2=5,883$; df=2)

Tab. 23

	0-1,5	1,51-6,0
ohne Infektion	22	12
mit Infektion	8	18

x=Glucoseausscheidung g/kg KG
y=Infektion bei Manifestation
n=60 Patienten

signifikant bei $p < 0,01$ ($X^2=6,787$; df=1)

Tab. 24

Die Bewußtseinsstörungen waren häufiger, es traten mehr und schwerere metabolische Azidosen auf bei den Kindern mit Infektion, sie wiesen auch eine Tendenz zu höheren Hämatokritwerten auf. Es ergab sich hier aber in keinem Punkt eine statistische Signifikanz. Vollkommen unabhängig von einer bestehenden Infektion zeigte sich das Auftreten und die Schwere einer Ketonurie.

Bei den Entlassungsbefunden - Glucoseausscheidung pro kg Körpergewicht im Sammelurin am Tag vor Klinikentlassung und relativer Kohlenhydratverlust - neigten die Kinder, die bei Klinikaufnahme eine Infektionskrankheit hatten, ebenfalls zu schlechteren Ergebnissen als die Kinder ohne Infektion. Die Zusammenhänge waren aber ebenfalls nicht signifikant.

Signifikant ($p < 0,05$) wurde aber der Vergleich beim Insulinbedarf: die Kinder mit einer Infektion bei Manifestation benötigten höhere Insulindosen als die Kinder ohne Infektion (Tab. 25).

	0-0,4	0,41-1,5
ohne Infektion	26	8
mit Infektion	15	14

x=Insulindosis IE/kg KG

y=Infektion bei Manifestation

n=63 Patienten

signifikant bei $p < 0,05$ ($X^2=4,212$; df=1)

Tab. 25

4. Zusammenfassung

Zwischen 1965 und 1977 kamen 30 Mädchen und 34 Jungen im Alter zwischen 6 Monaten und 14,8 Jahren nach Erstmanifestation eines Typ I Diabetes mellitus zur stationären Aufnahme in die Universitätskinderklinik Tübingen. Aus den Krankenblättern dieser Patienten wurden epidemiologische, anamnestische, klinische, klinisch-chemische und therapeutische Angaben erhoben und teilweise statistisch ausgewertet.
Es wurden folgende Befunde erhoben:

Familiengeschichte: Bei 44 % der Patienten konnten wir einen Diabetes mellitus in der Familie ermitteln, wobei wir nicht zwischen Typ I und Typ II Diabetes mellitus unterscheiden konnten. Bei 19 % fanden wir mehr als einen Diabetiker in der Familie.

Epidemiologie: Wir konnten eine insgesamt steigende Inzidenz des Typ I Diabetes mellitus feststellen.

Eine jahreszeitliche Häufung der Erstmanifestation fanden wir in den Monaten Januar/Februar/März und Juli/August.

Unsere Kinder wiesen in 41 % der Fälle bei Manifestation eine infektiöse Zweiterkrankung auf, weitere 10 % hatten kurz zuvor einen unspezifischen respiratorischen Infekt durchgemacht, wobei in beiden Gruppen die jüngeren Kinder häufiger vertreten waren.

Alters- und Geschlechtsverteilung: Wir fanden einen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bis zum 6. Lebensjahr mit einem deutlichen Gipfel bei 5 Jahren und einem kleineren bei 2 Jahren, einen Abfall nach dem 8. - 9. Lebensjahr. Ein Gipfel bei Beginn der Pubertät ließ sich bei uns nicht nachweisen. Die Geschlechtsverteilung war gleichmäßig.

Kongenitale Mißbildungen: Weit häufiger als in einem Normalkollektiv waren bei unseren Patienten in 6,3 % der Fälle die kongenitalen Mißbildungen, zwei Knaben litten an einer Trisomie 21.

Geburtsgewicht, Gewicht und Größe bei Klinikaufnahme: Das Geburtsgewicht unserer Kinder war eher zu niedrig, 44 % der Kinder lagen unterhalb der 25. Percentile.

Bezüglich des Gewichts und der Größe bei Klinikaufnahme konnten wir feststellen, daß nur 17 % aller Patienten ein Gewicht aufwiesen, das oberhalb der 50. Percentile lag, das heißt, daß die Kinder bei Aufnahme eher untergewichtig waren, wobei sich dies bei den Knaben deutlicher zeigte, ein Unterschied, der aber nicht signifikant war. 8 % aller Kinder waren bei Aufnahme hochwüchsig, das heißt oberhalb der 97. Percentile, nur ein Knabe war minderwüchsig (unterhalb der 3. Percentile). Die Geschlechtsverteilung war gleichmäßig. Die jüngeren Kinder erreichten signifikant höhere Percentilenbereiche.

Dauer der spezifischen Anamnese: Des weiteren haben wir einige anamnestische Angaben über die Dauer der spezifischen Anamnese erhoben, das heißt den Zeitraum, in dem erstmals für den Diabetes mellitus spezifische Symptome auftraten und der endgültigen Diagnosestellung.

Die Dauer der spezifischen Anamnese war zwischen 7 und 182 Tage lang. Bei 60 % der Kinder wurde die Diagnose innerhalb von zwei Wochen gestellt, bei 36,7 % im Zeitraum zwischen 3 und 11 Wochen, bei 3,3 % dauerte dies länger als 11 Wochen. Zwei Knaben wiesen einen schleichenden Verlauf über ein halbes Jahr auf. Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, bei den jüngeren Kindern war die Manifestationsphase eher kürzer.

Klinische und laborchemische Befunde bei Klinikaufnahme: Die mittlere Blutzuckerkonzentration lag bei 500 mg/dl (Streubreite 100 bis 1250 mg/dl). Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede waren nicht signifikant, die jüngeren Kinder wiesen aber leicht höhere Blutzuckerkonzentrationen auf.

Bei der Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin ergaben sich Werte zwischen 0,0 - 5,5 g/kg Körpergewicht (Mittelwert 1,7 g/kg KG), dabei traten keine alters- oder geschlechtsspezifischen Differenzen auf.

Bei 75,5 % der Kinder trat eine Ketonurie auf. Die Mädchen zeigten häufiger eine stärkere Ketonurie (nicht signifikant). Die Verteilung in den Altersstufen war gleich.

Eine metabolische Azidose (kompensierte und dekompensierte) lag bei 56 % der Kinder vor, bei den Knaben signifikant häufiger als bei den Mädchen, ebenso häufiger bei den jüngeren Kindern, ein Ergebnis, das aber das Signifikanzniveau nicht erreichte.

Eine Bewußtseinstrübung bei Aufnahme bestand bei 16 %, ein Koma bei 11 % aller Patienten, Mädchen und Jungen unterschieden sich nicht, die jüngeren Kinder neigten häufiger zu Bewußtseinsstörungen, das Ergebnis war aber nicht signifikant.

Insgesamt 42 % der Kinder hatten als Zeichen einer Exsikkose einen Hämatokrit von 10 - 35 % oberhalb des Normwerts, die Knaben häufiger (aber nicht signifikant) bei gleichmäßiger Altersverteilung.

Bei je 5 Patienten war die Triglycerid- bzw. die Cholesterinkonzentration erhöht, bei 44 % wurde ein erhöhter Harnstoff nachgewiesen.

Zusammenhänge zwischen den einzelnen Befunden bei Klinikaufnahme: Hochsignifikant war der Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkonzentration und dem Grad der Bewußtseinsstörungen, ebenso signifikant zur metabolischen Azidose und der Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin, d.h., je höher die Blutzuckerkonzentration, desto höher war die Glucoseausscheidung und desto eher lag eine metabolische Azidose und eine Bewußtseinsstörung vor. Die Schwere der Ketonurie war in allen Blutzuckergruppen gleichmäßig verteilt.

Kein Zusammenhang ergab sich zwischen der Höhe der Glucoseausscheidung im ersten Sammelurin auf der einen Seite und der Höhe des Hämatokrits, der metabolischen Azidose, den Bewußtseinsstörungen und der Ketonurie auf der anderen Seite.

Dagegen war der Zusammenhang zwischen metabolischer Azidose und den Bewußtseinsstörungen hochsignifikant, die Bewußtseinsstörungen waren also häufiger, wenn eine metabo-

lische Azidose bestand.

Die Höhe des Hämatokrits war signifikant mit der metabolischen Azidose und den Bewußtseinsstörungen verknüpft, nicht aber mit dem Auftreten einer Ketonurie. Beim Vorliegen einer Exsikkose lag also häufiger eine metabolische Azidose und eine Bewußtseinsstörung vor.

Einfluß der Dauer der spezifischen Anamnese auf die Aufnahmebefunde: Wir haben außerdem überprüft, ob die Dauer der Manifestationsphase einen Einfluß auf die Stoffwechselparameter bei Klinikaufnahme haben und kamen zu dem Ergebnis, daß die Stoffwechselentgleisung umso schwerer war, je kürzer die Dauer der spezifischen Anamnese war.

Zur Therapie: Mit Ausnahme von zwei Patienten wurden alle Patienten auf ein Insulinpräparat vom Verzögerungstyp eingestellt, wobei meist eine Injektion am Tag vorgenommen wurde. Nur 9,4 % der Kinder erhielten zwei Insulininjektionen täglich. Die Dosierung lag zwischen 0,1 und 1,23 IE/kg Körpergewicht (durchschnittliche Dosis war 0,37 IE/kg KG). Die jüngeren Kinder erhielten signifikant höhere Dosen als die älteren.

Alle Kinder wurden auf eine Diät mit 50 % Kohlehydraten, 30 % Fett und 20 % Eiweiß eingestellt, wobei die jüngeren Kinder signifikant mehr Kalorien verordnet bekamen, um einer Hypoglykämie vorzubeugen.

Einstellungsqualität bei Entlassung: Als Kriterien für die Einstellungsqualität bei Entlassung benutzten wir die Glucoseausscheidung im 24 h-Sammelurin und den relativen Kohlenhydratverlust am Tag vor Entlassung.

Der Mittelwert der Glucoseausscheidung lag bei 0,6 g/kg Körpergewicht (Streubereich zwischen 0 bis 2,2 g/kg KG), der Mittelwert des relativen Kohlehydratverlusts lag bei 6,6 % (Streubereich zwischen 0 bis 18,1 %). Die Mädchen und die jüngeren Kinder waren etwas schlechter eingestellt (nicht signifikant).

Die Schwere der anfänglichen Stoffwechselentgleisung zeigte keinen Einfluß auf die Einstellungsqualität bei

Entlassung.

Der Einfluß von infektiösen Zweiterkrankungen: Abschließend untersuchten wir noch, ob eine bestehende infektiöse Zweiterkrankung bei Klinikaufnahme einen Einfluß auf die Aufnahme- und Entlassungsbefunde und die Insulindosis hat:

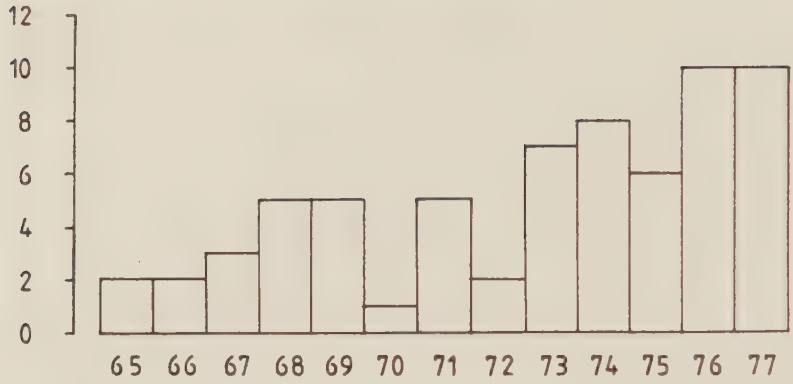
Kinder mit einer zusätzlichen Infektionskrankheit wiesen eine signifikant höhere Blutzuckerkonzentration, eine signifikant höhere Glucoseausscheidung, nicht signifikant aber häufiger eine Bewußtseinsstörung, eine häufigere und schwerere metabolische Azidose und höhere Hämatokritwerte auf.

Auch die Einstellungsqualität bei Entlassung war bei diesen Kindern schlechter, wenn auch nicht signifikant.

Außerdem benötigten sie signifikant höhere Insulindosen als die Kinder, die nicht an einer zusätzlichen Infektion bei Klinikaufnahme erkrankt waren.

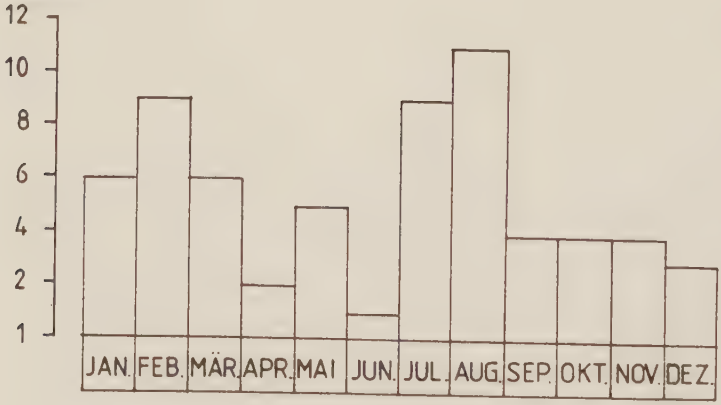
5. ABBILDUNGEN

Abb. 1



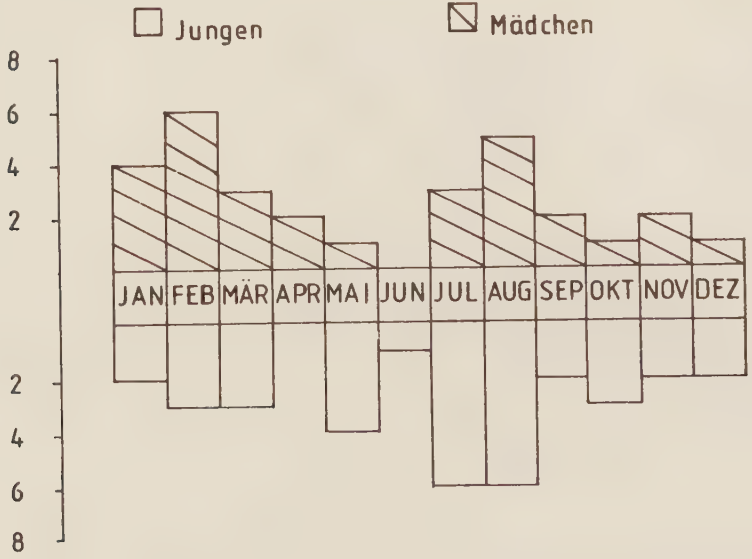
X = Jahr der Aufnahme
Y = Anzahl der Fälle
NN = 64 Patienten

Abb. 2



X = Monat der Erstmanifestation
Y = Anzahl der Patienten
NN = 64 Patienten

Abb. 3



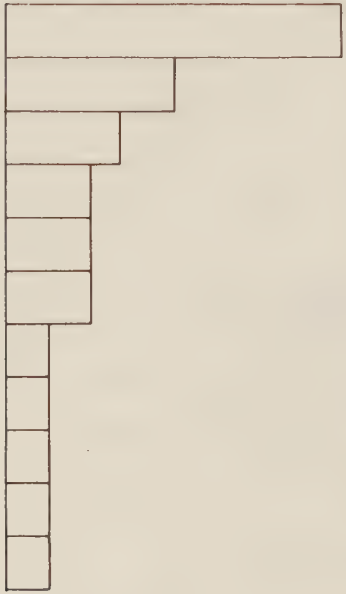
X = Monat der Erstmanifestation

Y = Anzahl der Fälle

NN = 64 Patienten

Abb. 4

Infektion bei Erstmanifestation



12,5 % Akute Infektion des Respirationstraktes

6,25% Tonsillitis

4,68% Soor (Mund, Genitale)

3,12% Varizellen

3,12% Gastrointestinale Infektion

3,12% chronische Pyelonephritis

1,56% Sinusitis maxillaris

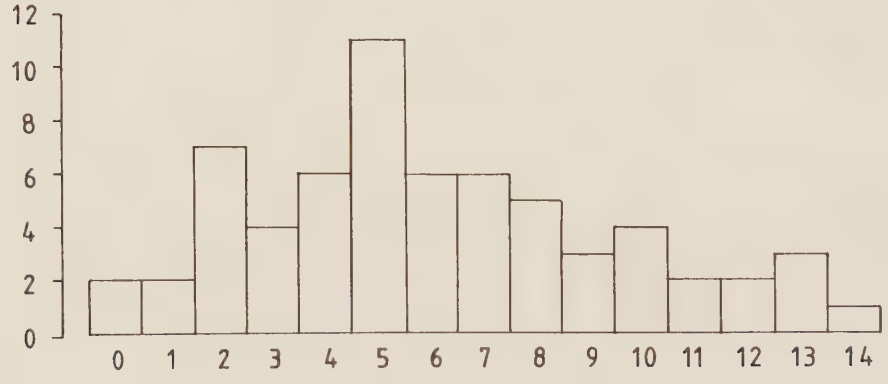
1,56% Otitis media

1,56% Harnwegsinfekt

1,56% Augenentzündung

1,56% unklares Fieber

Abb. 5



X = Alter bei Erstvorstellung
Y = Anzahl der Patienten
NN = 64 Patienten

Abb. 6

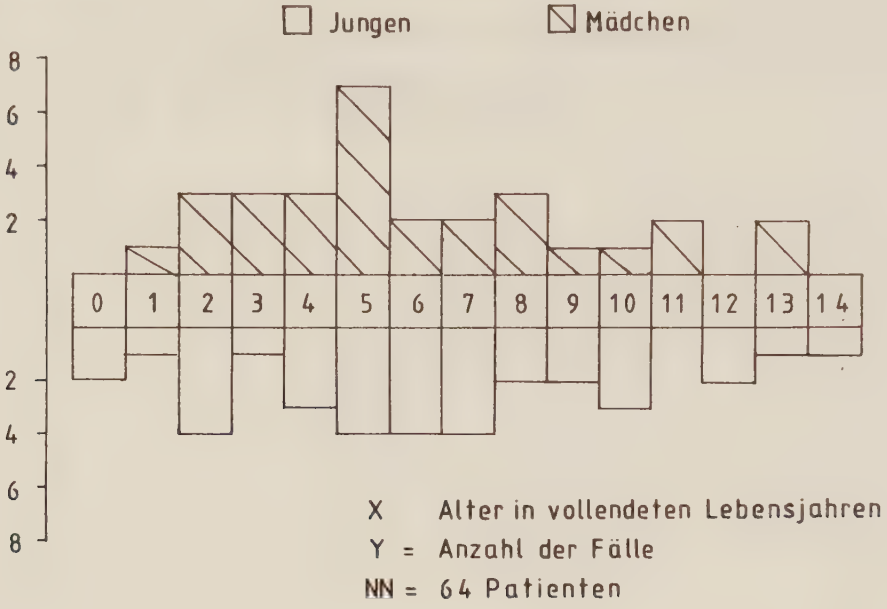
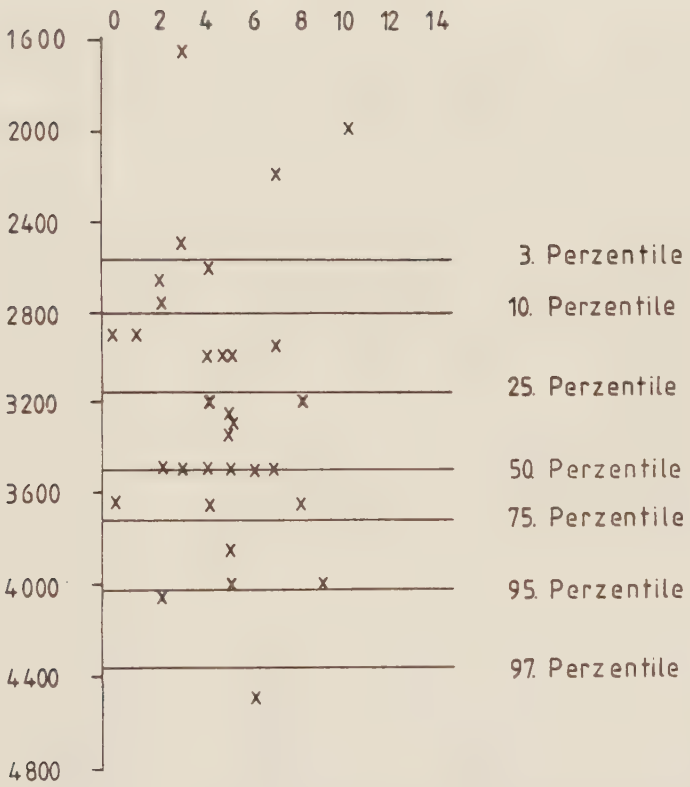

Jungen
Mädchen
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
2
4
6
8
X Alter in vollendeten Lebensjahren
Y = Anzahl der Fälle
NN = 64 Patienten

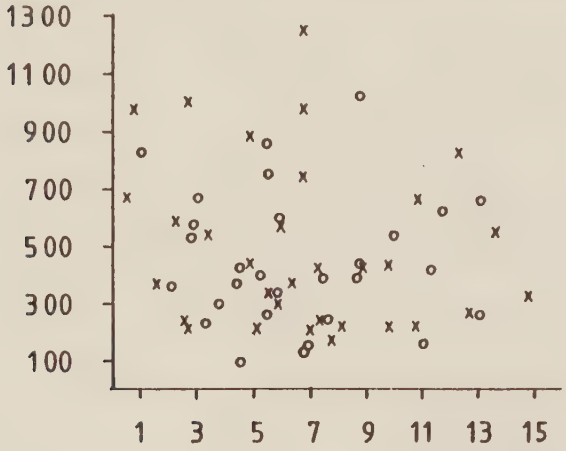
Abb. 7



X = Alter in vollendeten Lebensjahren bei Erstmanifestation
Y = Geburtsgewicht in g
NN= 32 Patienten

Abb. 8

r = -0,1283



x = männlich

o = weiblich

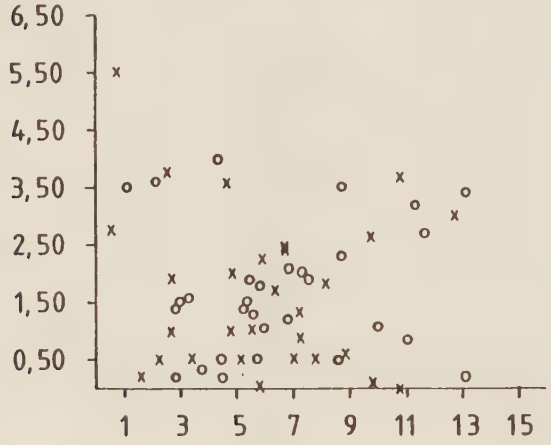
X = Alter (Jahre)

Y = Blutzucker-Wert mg/dl

NN= 62 Patienten

Abb. 9

$r = -0{,}0945$



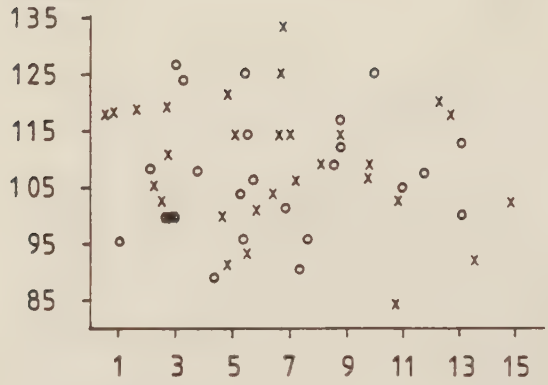
X = Alter (Jahre)

Y = 24-h Glucose-Ausscheidung g / kg KG

NN = 60 Patienten

Abb. 10

$r = -0{,}1056$

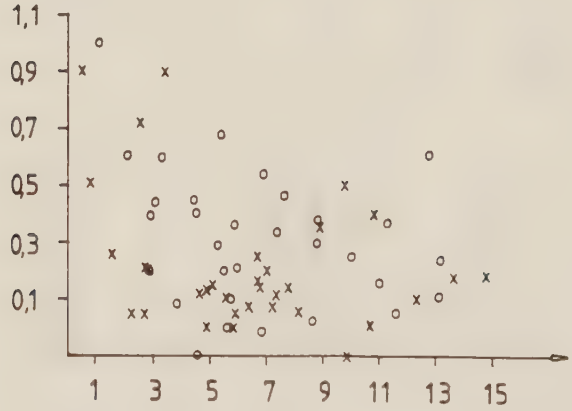


x = männlich
o = weiblich

X = Alter (Jahre)
Y = Hämatokrit - Abweichung in % der Norm
NN = 53 Patienten

Abb. 11

$r = -0{,}3336$

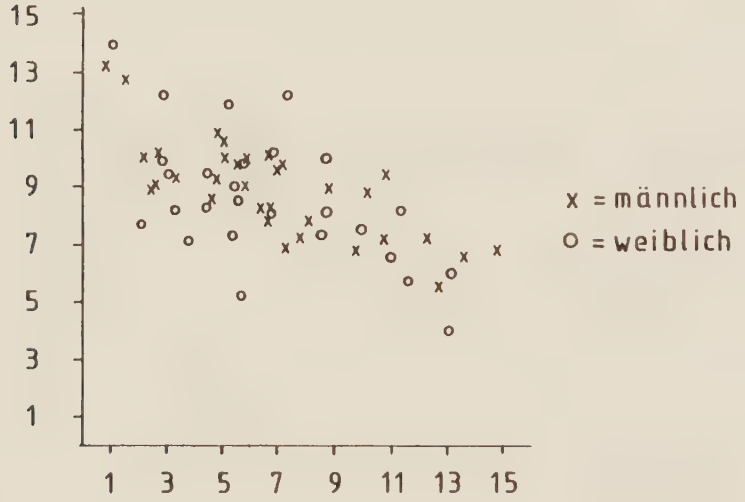


x = männlich
o = weiblich

X = Alter (Jahre)
Y = Insulindosis IE/kg KG
NN = 63 Patienten

Abb. 12

$r = -0{,}5740$



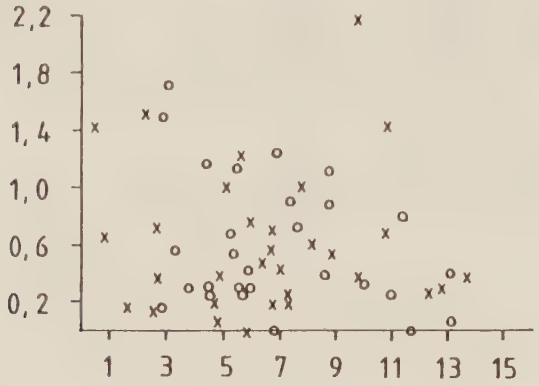
X = Alter (Jahre)

Y = g-Kohlenhydrate / kg KG

NN = 60 Patienten

Abb. 13

$r = -0{,}1411$



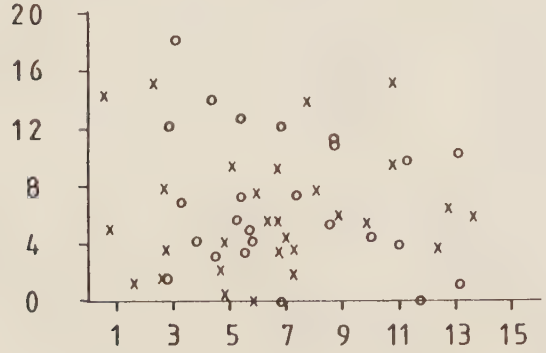
X = Alter (Jahre)

Y = 24-h-Glucoseausscheidung bei Entlassung g / kg KG

NN= 59 Patienten

Abb. 14

r = -0,0780



X = Alter (Jahre)

Y = Relativer Kohlehydrat-Verlust in %

NN = 55 Patienten

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) ALBERTI, K.G.M.M. and Hockaday, T.D.R.: Diabetic Coma: a Reappraisal after Five Years. Clin. Endocrinol. Metabol., 6, 421-455, (1977)

2) BENNETT, H., Rushforth, N.B., Miller, M. and Le Compte, P.M.: Epidemiologic studies in diabetes in pima indians. Rec. Propr. Horm. Res., 32, 333-376, (1976)

3) BERENDT, E.: Untersuchungen über das Wachstum diabetischer Kinder, Dissertation, Hamburg, 1969

4) BORTZ, J.: Lehrbuch der Statistik. Für Sozialwissenschaftler. Springer-Verlag 1979

5) BOTTAZZO, G.F., Cudworth, A.G., Moul, D.J., Doniach, D. and Festenstein, H.: Evidence for a primary autoimmune type of diabetes mellitus. British Medical Journal, 2, 1253-1255 (1978)

6) CAHILL, G.F., Etzwiler, D.D. and Freinkel, N.: Control and diabetes. New Engl. Journ. Med., 294, 1004-1006, (1976)

7) CRAIG, O.: Childhood Diabetes an its Management. Butterworths, London-Boston (1977)

8) CRAIGHEAD, J.E.: Virus-induced insulitis in experimental animal models. Acta endocrinologica, 83, Supplement 205, 123-128 (1976)

9) CUDWORTH, A.G. and Woodrow, J.C.: Evidence for HLA-linked genes in 'juvenile' diabetes mellitus. British Medical Journal, 3, 133-135, (1975)

10) DANOWSKI, T.S.: Diabetes mellitus with emphasis on children and young adults. Williams and Wilkins, Baltimore, Kap. 21, S. 387-410, (1957)

11) DECKERT, T., Poulsen, J.E. and Larsen, M.: Prognosis of Diabetics with Diabetes Onset before the Age of Thirtyone. Diabetologica, 14, 363-370 (1978)

12) DRASH, A.L.: The control of diabetes mellitus: is it achievable? is it desirable? Journ. Pediat., 88, 1074-1076, (1976)

13) DRASH, A.L.: Managing the child with diabetes mellitus. Postgraduate Medicine, 63, No. 6, 85-92, (1978)

14) FANKHAUSER, S.: Insulinbehandlung und Insulin-Antigenität. Med. Welt, 26, Heft 40, 1831-1833, (1975)

15) FARQUHAR, J.W.: Juvenile Diabetes mellitus. Archives of Disease in Childhood, 54, 569-580, (1979)

16) FEIL, G. und Schulze, U.: Kostregulierung und Dauerüberwachung des Diabetes mellitus im Kindesalter. Pädiatr. Praxis, 10, 19-24 (1971)

17) FLEEGLER, F.M., Rogers, K.D., Drash, A., Rosenbloom, A.L., Travis, L.B. and Court, J.M.: Age, Sex, and Season of Onset of Juvenile Diabetes in Different Geographic Areas. Pediatrics, 63, No. 3, 374-379, (1979)

18) FORMAN, B.H., Goldstein, P.S. and Genel, M.: Management of Juvenile Diabetes Mellitus: Usefulness of 24-Hour Fractional Quantitative Urine Glucose. Pediatrics, 53, No. 2, 257-262, (1974)

19) FULOP, M., Tannenbaum, H. and Dreyer, N.: Ketotic hyperosmolar coma. Lancet, 2, 635-639, (1973)

20) GAMBLE, D.R. and Taylor, K.W.: Seasonal incidence of diabetes mellitus. British Medical Journal, 3, 631-634, (1969)

21) GEPTS, W.: Pathologic Anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes, 14, 619-633, (1965)

22) GÖSCHKE, H. und Berger, W.: Diabetes-Pathogenese und Diabetes-Diät als Therapiegrundlage. Med. Welt, 26, H.40, 1834-1836, (1975)

23) GUTHRIE, R.A., Guthrie, D.W. and Jackson, R.L.: Diabetes Mellitus. The Journal of the Kansas Medical Society, 76 (5), 95-99, (1975)

24) HOROWITZ, S.D., Borcherding, W. and Bargman, G.J.: Letter: Suppressor T-cell function in diabetes mellitus. Lancet, 2, 1291, (1977)

25) HUANG, S.W. and Maclaren, N.K.: Insulin-dependant diabetes: a disease of autoaggression. Science, 192, 64-66, (1976)

26) HÜRTER, P.: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Springer-Verlag, Berlin, 1977

27) IRVINE, W.J.: Classification of Idiopathic Diabetes. Lancet, 2, 638-642, (1977)

28) JARRETT, R.J. and Keen, H.: Hyperglycemia and diabetes mellitus. Lancet, 2, 1009-1012, (1976)

29) JARRETT, R.J. and Keen, H.: Towards a target blood glucose in diabetes. Lancet, 2, 30-31, (1980)

30) JOB, D., Eschwege, E., Guyot-Argenton, C., Aubry, J.P. and Tschobroutsky, G.: Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. Diabetes, 25, 463-469, (1976)

31) KAYE, R.: Diabetic ketoacidosis - the bicarbonate controversy. Pediatrics, 87, No 1, 156-159, (1975)

32) KEEN, H. and Jarrett, R.J.: Hyperglycemia, microvascular disease and the diabetes. Diabète et métabolisme, 5, 89-91, (1979)

33) LESTRADET, H., Besse, J. et Quetin, C.: Incidence et prévalence du diabète infantile et juvenile. International Study Group of Diabetes in Children and Adolescents. 2nd Annual Meeting, Han-sur-Lesse, Belgium, (1976)

34) LEUPOLD, R.: Erkrankungsalter und Wachstumsverlauf beim jugendlichen Diabetes mellitus. Helvet. Paed. Acta, 15, 336, (1960)

35) LISTER, J.: The Clinical Spectrum of Juvenile Diabetes. Lancet, Feb. 19, 386-388, (1966)

36) LUDVIGSSON, J. and Heding, L.G.: C-Peptide in Children with Juvenile Diabetes. Diabetologia, 12, 627-630, (1976)

37) LUDVIGSSON, J., Heding, L.G., Larsson, Y. and Leander, E.: C-Peptide in Juvenils Diabetics Beyond the Postinitial Remission Period. Acta Paediatr. Scand., 66, 177-184, (1977)

38) MAC ARTHUR, R.G., Tomm, K.M. and Leahey, M.D.: Management of diabetes mellitus in children. CMA Journal, 114, 783-787, (1976)

39) MAC CRAE, W.M.: Diabetes Mellitus following mumps. Lancet, 1, 1300-1301, (1963)

40) a) MAC CUISH, A.C., Barnes, E.W., Irvine, W.J. and Duncan, L.J.P.: Antibodies to pancreatic islet-cell in insulindependant diabetes with co-existent

	autoimmune disease. Lancet, 2, 1529-1531, (1974)
40) b) MAC CUISH, A.C., Jordan, J., Campbell, C.J., Duncan, L.J.P. and Irvine, W.J.:	Cell-mediated immunity to human pancreas in diabetes mellitus. Diabetes, 23, 693-697, (1974)
41) MAC LEAN, N. and Ogilvie, R.F.:	Observations on the pancreatic islets tissue of young diabetic subjects. Diabetes, 8, 83, (1959)
42) MAC MILLAN, D.R., Kotoyan, M. and Zeidner, D.:	Seasonal variation in the onset of diabetes in children. Pediatrics, 59, 113, (1977)
43) MENSER, M.A., Forrest, J.M. and Bransby, R.D.:	Rubella Infection and Diabetes Mellitus. Lancet, 1, 57-60, (1978)
44) NERUP, J., Platz, P., Andersen, O.O., Christy, M., Lyngsøe, J., Poulsen, J.E., Ryder, L.P., Nielsen, L.S., Thomson, M. and Svejgaard, A.:	HLA Antigens and diabetes mellitus. Lancet, 2, 864-866, (1974)
45) NOTHJUNGE, J., Brügmann, G. und Ranke, M.:	Verbesserung der Stoffwechsellage diabetischer Kinder durch Blutzuckerbestimmungen zu Hause. 77. Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Düsseldorf, (1981)
46) PETERSEN, D.H., Körsgaard, B., Deckert, T. and Nielsen, E.:	Growth, Body Weight and Insulin Requirement in Diabetic Children. Acta Paediatr. Scand., 67, 453-457, (1978)
47) PYKE, D.A., Cassar, J., Todd, J. and Taylor, K.W.:	Glucose tolerance and serum insulin in identical twins of diabetics. British Medical Journal, 4, 649-651, (1970)
48) ROLLES, C.J., Rayner, P.H. and Mackintosh, P.:	Letter: Aetiology of juvenile diabetes. Lancet, 2, 230, (1975)
49) ROSS, M.E., Onodera, T., Hayashi, K. and Notkins, A.L.:	Virus-induced diabetes mellitus. V. Biological differences between the M-variant and other strains of encephalomyocarditis virus. Infection and Immunity, 12, 1224-1226, (1975)
50) ROTTER, J.I., Rimoin, D.L. and Torrance, P.D.:	Heterogeneity in Diabetes Mellitus - Update, 1978. Diabetes, 27, No.5, 599-605, (1978)

51) SOLOW, H., Hidalgo, R. and Singal, D.P.: Juvenile-onset Diabetes: HLA-A, -B, -C, and -DR Alloantigens. Diabetes, 28, No.1, 1-4, (1979)

52) STEINER, H.: Insulitis beim perakuten Diabetes des Kindes. Klin. Wochenschrift, 46, Jg., H.8, (1968)

53) STERKY, G.: Diabetic Schoolchildren. Acta Paediatrica Supplement 144, 1-39, (1963)

54) STERKY, G., Holmgren, G., Gustavson, K., Larsson, Y., Lundmark, K., Nilsson, K., Samuelson, G., Thalme, B. and Wall, S.: The Incidence of Diabetes Mellitus in Swedish Children 1970-1975. Acta Paediatr. Scand., 67, 139-143, (1978)

55) STRUWE, F.E.: Zur Manifestation des Diabetes mellitus im Kindesalter. 5. Kongreß der deutschen Diabetesgesellschaft, Bonn-Bad Godesberg, 8./9. Mai 1970, 53-58

56) STRUWE, F.E.: Diabetes mellitus beim Kind. Ärztliche Praxis, XXVI.Jg., 77, 3186-3193, (1974)

57) TANNER, J.M., Whitehouse, R.H. and Takaishi, M.: Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children, 1965. Arch . Dis. Childh., 41, 613-635, (1966)

58) TATTERSALL, R.B. and Pyke, D.A.: Diabetes in identical twins. Lancet, 2, 1120-1125, (1972)

59) TATTERSALL, R.B. and Fajans, S.S.: A Difference Between the Inheritance of Classical Juvenile-onset and Maturity.-onset Type Diabetes of Young People. Diabetes, 24, 44-53, (1975)

60) THIEFFRY, J.C., Mallet, R. et Crepy, A.de: Complications du Diabète Infantile après 15 Ans d'Evolution. Arch. Franç. Péd., 29, 965-975, (1972)

61) THOMPSON, R.G.: Juvenile-Onset Diabetes. Primary Care, 3, No. 3, 551-562, (1976)

62) TSCHOBROUTSKY, G.: Relation of diabetic control to development of microvascular complications. Diabetologia, 15, 143-152, (1978)

63) WEIL, W.B.: Juvenile Diabetes Mellitus. The New Engl. Journal of Medicine, 278, 829-831, (1968)

64) WEST, K.M.: Standardization of Definition, Classification and Reporting in Diabetes-related Epidemiologic Studies. Diabetes Care, 2, No. 2, 65-76, (1979)

65) WHITE, P.: Diabetic children and their later lives. Treatment of Diabetes Mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia (1952)

66) WHITE, P.: Childhood diabetes. Its course and influence on the second and third generation. Diabetes, 9, 345, (1960)

Abschließend danke ich Herrn PD Dr. med. M.Ranke für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit,Herrn Dr. med. Nothjunge für die Stellung desselben und für die Unterweisung bei der Ausarbeitung.

Für die Anleitung zur Datenerhebung und statistischen Auswertung danke ich außerdem den Mitarbeitern der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung und des Instituts für Medizinische Biometrie.

LEBENSLAUF

Am 28.7.1955 wurde ich, Barbara Heinzmann, als Tochter des Georg Heinzmann (Geophysiker) und der Herta Heinzmann geb. Keller (Hausfrau) in Setubal/Portugal geboren.

Im Januar 1956 kehrte meine Familie mit mir nach Deutschland zurück und wohnte seitdem in Überlingen am Bodensee.

Vom März 1962 bis März 1966 besuchte ich die Grundschule in Überlingen.

Aufnahme ins Gymnasium Überlingen am 19.4.1966, Abschluß durch Abitur am 26.6.1974.

Am 6.9.1974 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für den Fachbereich Humanmedizin. Im August 1976 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung, im August 1977 den 1. Teil, im August 1979 den 2. Teil des Staatsexamens. Danach Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Böblingen und der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Tübingen.

Am 21.10.1980 schloß ich das Medizinstudium durch die ärztliche Prüfung ab.

Vom Mai 1981 bis Juni 1982 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Psychosomatischen Klinik in Schömberg bei Calw.

Seit September 1982 arbeite ich als wissenschaftliche Angestellte in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Tübingen.